

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DOXTU 10 mg/5 ml IV/intravesikal konsantre infüzyon çözeltisi içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

5 ml'lik her bir flakon 10 mg doksorubisin hidroklorür içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür 45 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi

Şeffaf cam flakona doldurulmuş kırmızı berrak çözelti.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

DOXTU, meme, akciğer, mesane, tiroid bezi, yumurtalık kanserleri, kemik sarkomu ve yumuşak doku sarkomu, Hodgkin ve Hodgkin olmayan lenfomalar, nöroblastoma, Wilms' tümörü, akut lenfoblastik lösemi, akut miyeloid lösemi gibi çeşitli neoplastik hastalıkların gerilemesinde endikedir. DOXTU gerek transüretal rezeksiyon (önleyici tedavi) sonrasında gerekse terapötik amaçlar için intravesikal yoldan verildiğinde yüzeysel mesane tümörlerinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama sıklığı

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

İntravenöz uygulama:

Siklus başına toplam doksorubisin dozu, belirli bir tedavi rejimi dahilindeki kullanımına (örneğin, tek ajan olarak veya diğer sitotoksik ilaçlarla kombinasyon halinde verilmesi) göre ve endikasyona göre farklılık gösterebilir.

Çözelti, enjeksiyon süresince 3 dakikadan az, 10 dakikadan fazla sürmeyecek şekilde serbest hareketli bir intravenöz infüzyonun seti aracılığıyla verilir. Bu teknik, şiddetli selülit, vezikasyona (kabarcıklanmaya) ve nekroza yola açabilen tromboz ve perivenöz ekstrevasiyon riskini minimize eder. İğne aspirasyonu nedeniyle yeterli kan dönüşü varlığında dahi oluşabilecek ekstrevasiyon riskinden ötürü hızlı enjeksiyon önerilmez. (bkz. bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

Dozaj, genellikle vücut yüzey alanı olarak hesaplanır. Tek bir ajan olarak, yetişkinlerde siklus başına önerilen standart doksorubisin başlangıç dozu, vücut yüzey alanının her m²'si başına 60-75 mg'dır. Siklus başına toplam başlangıç dozu, tek bir doz olarak veya üç ardışık güne

bölünerek veya 1. ve 8. günlere bölünerek verilebilir. İlaçla indüklenen toksisiteden (özellikle kemik iliği depresyonundan ve stomatitten) normal iyileşme koşullarında, her tedavi siklusu her 3 ile 4 haftada bir tekrarlanabilir. Örtüşen toksisitesi bulunan diğer anti-tümör ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldığı takdirde, doksorubisinin dozajının her üç haftada bir 30-60 mg/m²'ye azaltılması gerekebilir.

Dozaj, vücut ağırlığı bazında hesaplandığı takdirde, doksorubisinin tek doz olarak üç haftada bir verilmesinin sıkıntı verici bir toksik etki olan mukoziti azalttığı gösterilmiştir. Ancak, dozu üç ardışık güne bölmenin (her gün 0.4-0.8 mg/kg veya 20-25 mg/m²) daha yüksek toksisiteye rağmen daha etkili olduğuna halen inananlar da mevcuttur. Dozaj, vücut ağırlığı bazında hesaplandığı takdirde, 1.2-2.4 mg/kg üç haftada bir tek bir doz olarak verilmelidir.

Doksorubisinin haftalık bir rejimde uygulanmasının 3 haftalık rejim kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Objektif yanıtlar 16 mg/m²'de görülmüş olsa dahi, önerilen dozaj haftalık 20 mg/m²'dir. Haftalık uygulama, kardiyotoksisitede azalmaya yol açmaktadır. Dozajın çocuklarda, obez hastalarda ve yaşlılarda azaltılması gerekebilir.

Daha önceden ağır bir şekilde tedavi almış veya neoplastik kemik iliği infiltrasyonu bulunan hastalar için daha düşük başlangıç dozlarının veya sikluslar arasında daha uzun aralıkların düşünülmesi gerekebilir (bkz. bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

DOXTU' nun dozajı, global toksisiteyi engellemek amacıyla karaciğer işlev bozukluğu olan hastalarda azaltılmalıdır (bkz. Tablo 1). Ciddi karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Genel bir kural olarak, kandaki bilirubin seviyeleri 1.2-3 mg/100 ml civarında olduğunda ve bromosülfatalein (BSF) retansiyonu % 9-15 olduğunda, DOXTU'nun normal dozunun yarısının verilmesi tavsiye edilir. Kandaki bilirubin seviyeleri ve BSF retansiyonu bundan çok daha yüksekse, normal dozun dörtte biri verilmelidir. DOXTU'nun böbrek yoluyla düşük oranda atıldığı göz önüne alındığında, orta şiddetli böbrek bozukluğu, önerilen dozların değiştirilmesi için bir neden oluşturmaz.

İntravesikal uygulama:

İntravesikal yolla uygulanacak topikal tedavi için önerilen doz, 1 hafta ile 1 ay arasında değişen aralıklarda instilasyon ile verilecek olan 30-50 mg'dır. Tedavinin önleyici veya terapötik özelliği dikkate alınmak suretiyle, uygulama sıklığı ve tedavi süresi her vakada doktor tarafından belirlenmelidir.

İlacın genel dolaşımdaki Emilimi ve geçişi çok sınırlı olduğundan intravenöz yolla gerçekleştirilecek DOXTU tedavisine yönelik sınırlamalar intravesikal kullanım için geçerli değildir.

Uygulama şekli:

DOXTU oral yolla alındığında etkili değildir ve intramüsküler veya intratekal yolla verilmemelidir. İntravenöz yoldan uygulanmalı veya katater yardımıyla topikal intravesikal yolla kullanılmalıdır. Daha iyi tolere edilen izotonik bir solüsyon elde edilmesini sağladığından çözücü olarak serum fizyolojik tercih edilmelidir. DOXTU serum fizyolojikte tamamen ve hızla çözünür. İntravenöz kullanım, iğnenin damara istenilen şekilde yerleşmiş olduğundan emin olunduktan sonra serum fizyolojik içeren intravenöz infüzyon seti kanalıyla 5-10 dakika boyunca sürdürülmelidir. Bu teknik, ciddi sellülit veya nekroza yol açacak tromboz veya perivenöz ekstravazasyon tehlikesini azaltır. Küçük damarlara enjeksiyon veya

aynı damara tekrarlanan enjeksiyonlar venöz skleroza yol açabilir. Bu teknik, ilacın sızma tehlikesini azaltır ve kullanımdan sonra damarın yıkanmasını sağlar. İntravesikal tedavi için ilacın 1 mg/ml konsantrasyonda verilmesi önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Hepatik disfonksiyon:

Hepatik fonksiyon bozulduğu takdirde, doksorubisin dozajı aşağıdaki tabloya göre azaltılmalıdır:

Tablo 1	
Serum Bilirubin Seviyeleri	Önerilen Doz
1.2-3.0 mg/100 ml	Normal dozun %50'si
>3.0 mg/100 ml	Normal dozun %25'i

Doksorubisin ciddi karaciğer yetmezliği bulunan hastalara uygulanmamalıdır (bkz. bölüm4.3 Kontrendikasyonlar).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği ile ilgili veri mevcut değildir.

Obez hastalar:

Dozajın obez hastalarda azaltılması gerekebilir.

Pediyatrik popülasyon:

Dozajın çocuklarda azaltılması gerekebilir. Yaş bazında doz ayarlaması ile ilgili veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Dozajın yaşlılarda azaltılması gerekebilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Doksorubisine veya ürünün diğer bileşenlerine, diğer antrasiklinlere veya antrasenediyonlara karşı aşırı duyarlılık.

İntravenöz(IV) kullanım:

- Kalıcı miyelosüpresyon
- Ciddi karaciğer yetmezliği
- Ciddi kalp yetmezliği
- Son zamanlarda geçirilen miyokart enfarktüsü
- Ciddi aritmiler
- Doksozubisin, daunorubisin, epirubisin, idarubisin ve/veya diğer antrasiklinlerin veya antrasenediyonların maksimum kümülatif dozları ile daha önceden tedavi uygulanmış olması (bkz.bölüm4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

İntravesikal kullanım:

- Üriner enfeksiyonlar
- Mesanenin inflamasyonu
- Hematüri
- Üretral kateterizasyonu engelleyen üretral striktürlü mesane tümörleri olan hastalarda

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Doksozubisin sadece sitotoksik tedavi kullanımında deneyimli hekimlerin gözetimi altında uygulanmalıdır.

Hastalar, doksozubisin ile tedaviye başlamadan evvel, önceki sitotoksik tedaviye bağlı akut toksisitelerden (stomatit, nötropeni, trombositopeni ve yaygın enfeksiyonlar) iyileşmiş olmalıdır.

Doksozubisinin sistemik klerensi, obez hastalarda (ideal vücut ağırlığının %130' undan fazla) azalmaktadır (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama Şekli).

Kardiyak Fonksiyon

Kardiyotoksisite, antrasiklin tedavisinin kendini erken (akut) veya geç (gecikmiş) dönem olayları ile gösteren bir riskidir.

Erken Dönem(Akut) Olaylar: Doksozubisinin erken dönem kardiyotoksisitesi, sinüs taşikardisinden ve/veya EKG' de spesifik olmayan ST-T dalga değişiklikleri gibi anormalliklerinden oluşmaktadır. Atriyoventriküler ve dal bloklarının yanı sıra prematüre ventriküler kontraksiyonlar ve ventriküler taşikardi, bradikardi dahil taşiaritmiler de bildirilmiştir. Bu etkiler, genellikle gecikmiş kardiyotoksisite gelişiminin habercisi değildir ve genellikle doksozubisin tedavisinin durdurulmasını gerektirmez.

Geç Dönem (Gecikmiş)Olaylar: Gecikmiş kardiyotoksisite, genellikle doksozubisin ile tedavi sürecinde geç dönemde veya tedavinin sonlanmasından sonraki 2 ile 3 ay içerisinde gelişmektedir, ancak tedavinin tamamlanmasından sonraki birkaç aydan birkaç yıla kadar bir süre içinde geliştiği bildirilen olaylar da mevcuttur. Gecikmiş kardiyomiyopati, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) azalması ve/veya dispne, pulmoner ödem, bağımlı ödem, kardiyomegali ve hepatomegali, oliguri, asit, plevral efüzyon ve galop ritmi gibi konjestif kalp yetmezliğinin (KKY) bulgu ve semptomları ile seyredir. Perikardit / miyokardit gibi sub-akut etkiler de bildirilmiştir. Yaşamı tehdit edici KKY, antrasiklin ile oluşan

kardiyomiyopatinin en şiddetli biçimidir ve ilacın doz sınırlayıcı kümülatif toksisitesini göstermektedir.

Kardiyak fonksiyon, hastalarda doksorubisin ile tedaviye başlamadan önce değerlendirilmelidir ve şiddetli kardiyak bozukluk riskini asgariye indirmek için tedavi boyunca izlenmelidir. Risk, tedavi süresince LVEF'i düzenli olarak izleyerek azaltılabilir ve bozulan fonksiyonun ilk belirtisinde doksorubisin tedavisinin derhal durdurulmasını gerektirir. Kardiyak fonksiyonun (LVEF'in değerlendirilmesi) tekrarlanan değerlendirmesi için uygun kantitatif yöntem, *multi-gated* radyonüklid anjiyografiyi(MUGA) veya ekokardiyografiyi (ECHO) kapsar. Özellikle artan kardiyotoksositeye dair risk faktörleri bulunan hastalarda, başlangıçta EKG ve MUGA taraması veya ECHO ile bir başlangıç kardiyak değerlendirme önerilir. Özellikle antrasiklinin daha yüksek ve kümülatif dozu LVEF'nin MUGA veya ECHO aracılığıyla tekrarlı değerlendirilmesi koşuluyla uygulanmalıdır. Takip süresince, değerlendirme için kullanılan teknik aynı olmalıdır.

300 mg/m² kümülatif dozunda %1 ile %2 arasında olduğu tahmin edilen KKY geliştirme olasılığı, 450-550 mg/m² toplam kümülatif dozuna kadar yavaşça artış gösterir. Bu nedenle, KKYgeliştirme riski dik bir şekilde artmaktadır ve 550 mg/m² azami kümülatif dozun aşılması önerilmektedir.

Kardiyak toksisiteye dair risk faktörleri, aktif veya pasif kardiyovasküler hastalığı, mediastinal / perikardiyal alana uygulanan daha önceki veya eşzamanlı radyoterapiyi, daha önceden diğer antrasiklinlerle veya antrasenediyonlarla tedavi alınmış olmasını ve kardiyak kontraktiliteyi baskılayabilen ilaçların veya kardiyotoksik ilaçların (örneğin, trastuzumab) eş zamanlı kullanımını içermektedir. Doksorubisin dahil antrasiklinler, hastanın kardiyak fonksiyonu yakından izlenmediği takdirde diğer kardiyotoksik ajanlarla birlikte uygulanmamalıdır. Özellikle trastuzumab gibi uzun yarılanma ömrü olan diğer kardiyotoksik ajanlarla tedavi durdurulduktan sonra bile antrasiklin alan hastalarda, kardiyotoksikite gelişme riski belirgin olarak artmıştır. Trastuzumabın yarılanma ömrü, yaklaşık 28-38 gün olduğu rapor edilmiştir. Dolaşımda 27 haftaya kadar kalabilir. Bu nedenle hekimlerin mümkünse trastuzumab tedavisini sonlandırdıktan 27 hafta sonrasına kadar antrasiklin tedavisinden kaçınması gereklidir. Bu süre bitmeden antrasiklinlerin kullanılması durumunda, kardiyak fonksiyonun dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilir.

Yüksek kümülatif dozlar alan hastalarda ve risk faktörleri bulunan hastalarda kardiyak fonksiyon dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Ancak, doksorubisin ile kardiyotoksikite, kardiyak risk faktörleri mevcut olsun veya olmasın daha düşük kümülatif dozlarda da oluşabilir.

Çocuklar ve ergenler doksorubisin uygulamasını takiben gecikmiş kardiyotoksikite gelişmesi bakımından daha yüksek risk altındadırlar. Kadınlardaki risk erkeklerden daha fazla olabilir. Bu etkiyi izlemek için periyodik olarak kardiyak değerlendirmeler ile takip önerilir.

Doksorubisinin ve diğer antrasiklinlerin veya antrasenediyonların toksisitesinin aditif olması muhtemeldir.

Hematolojik Toksikite

Doksorubisin miyelosüpresyon oluşturabilir. Diferansiyel beyaz kan hücresi (WBC) sayımları dahil hematolojik incelemeler, doksorubisin ile tedavinin her siklusundan önce ve her siklus sırasında değerlendirilmelidir. Doza bağımlı, geri dönüşlü lökopeni ve/veya granülositopeni

(nötropeni), doksorubisin hematolojik toksisitesinin en belirgin klinik tablosudur ve bu ilacın en yaygın akut doz sınırlayıcı toksisitesidir. Lökopeni ve nötropeni, genel olarak ilaç uygulamasından sonraki 10. ve 14. günler arasında en alt düzeye düşmektedir; olguların çoğunda 21. gün itibariyle beyaz kan hücresi/nötrofil sayımları normale dönmektedir. Trombositopeni ve anemi de oluşabilir. Şiddetli miyelosupresyonun klinik sonuçları arasında, ateş, enfeksiyonlar, sepsis/septisemi, septik şok, hemoraji, doku hipoksisi veya ölüm bulunur.

İkincil Lösemi

Antrasiklinlerle tedavi edilen hastalarda pre-lösemik fazı içeren veya içermeyen sekonder lösemi, bildirilmiştir. Sekonder lösemi, bu gibi ilaçlar, DNA'da hasar oluşturan antineoplastik ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldığında, hastalar daha önceden sitotoksik ilaçlarla ağır bir şekilde tedavi edildiklerinde veya antrasiklinlerin dozları yükseltildiğinde daha yaygındır. Bu lösemilerin latans dönemi 1 ile 3 yıl arasında değişebilir.

Gastrointestinal

Doksorubisin emetojeniktir. Genellikle ilacın uygulanmasından sonra erken dönemde mukozit/stomatit görülür ve eğer şiddetli ise birkaç gün içerisinde mukozal ülserasyonlara kadar ilerleyebilir. Çoğu hastada bu advers olay tedavinin üçüncü haftasında iyileşir.

Doksorubisin ve sitarabin dahil olmak üzere, polikemoterapi ile üç ardışık gün boyunca tedavi edilen lenfatik olmayan akut lösemi hastalarında, kolon ülserasyonu veya nekrozuna rastlanabilir. Bu olaylar kanama veya enfeksiyonların ortaya çıkması nedeniyle ölüme sonuçlanabilir.

Karsinogenez, Mutajenez ve Doğurganlığın Bozulması

Doksorubisinin, *in vitro* ve *in vivo* testlerde genotoksik ve mutajenik olduğu gösterilmiştir.

Doksorubisin, kadınlarda ilaç uygulaması süresince infertiliteye neden olabilir. Doksorubisin, amenoreye neden olabilir. Prematür menopoz oluşabilse de tedavinin sonlandırılmasından sonra ovülasyonun ve menstruasyonun geri geldiği görülmektedir.

Doksorubisin mutajeniktir ve insan spermatozoasında kromozom hasarına neden olabilir. Oligospermi veya azospermi kalıcı olabilir, ancak sperm sayılarının bazı durumlarda normal seviyelere geri döndüğü bildirilmiştir. Bu durum, tedavinin sonlanmasından birkaç yıl sonra gerçekleşebilir. Doksorubisin tedavisi alan erkekler, etkili doğum kontrolü yöntemlerini kullanmalıdır.

Hepatik fonksiyonlar

Doksorubisinin eliminasyonunun ana yolu, hepatobiliyer sistemdir. Doksorubisin ile tedavi öncesinde ve süresince serum toplam bilirubini değerlendirilmelidir. Yükselmiş bilirubin değerleri bulunan hastalarda, genel toksisite artabilir, ilacın klerensi yavaşlayabilir. Bu hastalarda daha düşük dozlar önerilmektedir (bkz. bölüm4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli). Ağır hepatik bozukluğu bulunan hastalar, doksorubisin kullanmamalıdır (bkz. bölüm4.3 Kontrendikasyonlar).

Diğer

Doksozubisin, diğer anti-kanser tedavilerin toksisitesini potensiyalize edebilir. Siklofosfamid ile indüklenen hemorajik sistitin alevlendiği ve 6-merkaptopurin hepatotoksitesinde artış olduğu bildirilmiştir. Radyasyon ile indüklenen toksisiteler de (miyokardiyum, mukoza, deri ve karaciğer) bildirilmiştir.

Diğer sitotoksik ajanlar gibi, doksozubisin kullanımı ile de çok nadiren tromboflebit ve pulmoner emboli dahil tromboembolik olaylar(bazı durumlarda ölümcül) bildirilmiştir.

Enjeksiyon Bölgesindeki Etkileri

Küçük bir damardan yapılan enjeksiyon sonucu veya aynı venden yapılan tekrarlanan enjeksiyonlar sonucu fleboskleroz meydana gelebilir

Ekstravazasyon

İntravenöz enjeksiyon sırasında doksozubisinin ekstravazasyonu lokal ağrıya, ciddi doku lezyonlarına (vezikasyon, şiddetli selülit) ve nekroza neden olur. Doksozubisin'in intravenöz uygulanması esnasında ekstravazasyona ilişkin semptom ve bulgular görüldüğü takdirde infüzyon derhal durdurulmalıdır.

Tümör-Lizis Sendromu

Doksozubisin, neoplastik hücrelerin ilaçla indüklenen hızlı lizisine (tümör-lizis sendromu) eşlik eden yaygın pürin katabolizmasının bir sonucu olarak hiperürisemiye indükleyebilir. Kan ürik asit seviyeleri, potasyum, kalsiyum fosfat ve kreatinin, ilk tedavi sonrasında değerlendirilmelidir. Hidrasyon, idrar alkalinizasyonu ve hiperürisemiye önlemek üzere allopurinol ile profilaksi, tümör lizis sendromunun potansiyel komplikasyonlarını asgariye indirebilir.

Aşılamalar

Doksozubisin dahil kemoterapötik ajanlarla immünitesi zayıflamış olan hastalarda canlı veya canlılığı azaltılmış aşıların uygulanması, ciddi veya ölümcül enfeksiyonlara neden olabilir. Doksozubisin alan hastalarda canlı bir aşı ile aşılama kaçınılmalıdır. Ölü veya inaktive edilmiş aşılar uygulanabilir, ancak bu gibi aşılarla verilen yanıt azalabilir.

Diğer Uygulama Şekillerine İlişkin İlave Uyarılar ve Önlemler:

İntravesikal yol: Doksozubisinin intravesikal yolla uygulanması kimyasal sistit semptomlarına (dizüri, poliüri, noktüri, strangüri, hematüri, mesane huzursuzluğu, mesane duvarının nekrozu gibi) ve mesane konstriksiyonuna neden olabilir. Kateterizasyondan kaynaklanan problemlere (örn. Masiv intravesikal tümörlerden kaynaklanan üretral obstrüksiyon) son derece dikkat edilmelidir.

Bu tıbbi ürün her flakonda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Yüksek dozda siklosporin, doksorubisinin serum seviyelerini ve miyelotoksitesini artırır.

Doksorubisin, başlıca diğer sitotoksik ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılır. Özellikle kemik iliği/hematolojik ve gastrointestinal etkilere ilişkin aditif bir toksisite oluşabilir (bkz. ölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri). Doksorubisinin diğer kardiyaktif bileşenlerle (örneğin, kalsiyum kanal blokerleri) eş zamanlı kullanımının yanı sıra potansiyel olarak kardiyotoksik diğer ilaçlarla kombinasyon kemoterapisinde kullanımı, tedavi süresince kardiyak fonksiyonun izlenmesini gerektirir. Hepatik fonksiyonda eş zamanlı tedaviler tarafından indüklenen değişimler, doksorubisinin metabolizmasını, farmakokinetiğini, terapötik etkililiğini ve/veya toksisitesini etkileyebilir.

Paklitaksel, doksorubisinden önce verildiğinde doksorubisinin ve/veya metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir. Ancak, bazı veriler, doksorubisin paklitakselden önce uygulandığında bu artışın daha düşük olduğunu belirtmektedir.

Bir klinik araştırmada, günde iki kez sorafenib 400 mg ile birlikte verildiğinde doksorubisin eğri altı alan değerinde %21'lik bir artış gözlemlenmiştir. Bu bulgunun klinik anlamı bilinmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim bilgisi mevcut değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğurma potansiyeli bulunan kadınların tedavi süresince etkili doğum kontrolü kullanmaları gerekmektedir (bkz. bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

Gebelik dönemi

Doksorubisinin, gebelik/ fetüs/ yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Doksorubisinin embriyo-toksik potansiyelinden ötürü, bu ilaç açıkça gerekli olmadığı takdirde gebelik süresince kullanılmamalıdır. Eğer bir kadın, gebelik süresince doksorubisin alırsa veya ilacı alırken gebe kalırsa, fetüse yönelik potansiyel tehdiye dair uyarılmalıdır.

Laktasyon Dönemi

Doksorubisin, anne sütüne geçmektedir. Kadınlar, doksorubisin tedavisi alırken emzirmemelidir.

Fertilite

Doksorubisin, kadınlarda ilaç uygulaması süresince infertiliteye neden olabilir. Doksorubisin, amenoreye neden olabilir. Prematür menopoz oluşabilse de tedavinin sonlandırılmasından sonra ovülasyonun ve menstruasyonun geri geldiği görülmektedir.

Dokсорubisin mutajeniktir ve insan spermatozoasında kromozom hasarına neden olabilir. Oligospermi veya azospermi kalıcı olabilir, ancak sperm sayılarının bazı durumlarda normal seviyelere geri döndüğü bildirilmiştir. Bu durum, tedavinin sonlanmasından birkaç yıl sonra gerçekleşebilir. Dokсорubisin tedavisi alan erkekler, etkili doğum kontrolü yöntemlerini kullanmalıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Dokсорubisinin araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri belirtilmemiştir.

4.8.İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Dokсорubisin tedavisi ile ilişkili olarak aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir:

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar

Pre-lösemik faz içeren veya içermeyen sekonder akut miyeloid lösemi oluşumu, DNA'da hasar yapıcı anti-neoplastik ajanlarla ilişkili olarak dokсорubisin ile eş zamanlı tedavi edilen hastalarda nadiren bildirilmiştir. Bu gibi olguların kısa (1 ile 3 yıllık) bir latans dönemi olabilir.

Bilinmiyor: Akut lenfositik lösemi ve akut miyolojen lösemi.

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Uygulama zamanından yaklaşık on gün sonra belirginleşebilen kemik iliği depresyonu olasılığından ötürü hem hematolojik hem de hematolojik olmayan durumlarda düzenli olarak hematolojik izlem gerçekleştirilmelidir. Dokсорubisin kemik iliği/hematolojik toksisitesinin klinik sonuçları arasında, ateş, enfeksiyonlar, sepsis/septisemi, septik şok, hemoraji, doku hipoksisi veya ölüm olabilir.

Çok yaygın: Lökopeni, nötropeni, anemi, trombositopeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaksi.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Anoreksi, dehidrasyon, hiperürisemi.

Göz hastalıkları

Yaygın: Konjunktivit.

Bilinmiyor: Keratit, lakrimasyon.

Kardiyak hastalıklar

Kardiyotoksisite, supraventriküler taşikardi ve EKG değişiklikleri dahil taşikardi şeklinde seyredebilir. Rutin EKG izlemi önerilir. Bozulmuş kardiyak fonksiyonu bulunan hastalarda

dikkatli olunmalıdır. Uyarıcı EKG değişimleri olmaksızın şiddetli kardiyak yetmezlik aniden oluşabilir.

Yaygın: Konjestif kalp yetmezliği.

Bilinmiyor: Taşıaritmiler, atrio-ventriküler blok ve dal blokları, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda asemptomatik azalma.

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Flebit, tromboflebit, tromboemboli, sıcak basması ve şok.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok aygın: Mide bulantısı, kusma, mukozit/stomatit, diyare.

Yaygın: Özofajit, abdominal ağrı

Bilinmiyor: Oral mukozanın hiperpigmentasyonu, gastrik erozyonlar, gastrointestinal yolu kanaması, kolit.

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok yaygın: Transaminaz seviyelerinde değişiklikler.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Sakal uzamasının durması dahil alopesi sıklıkla meydana gelmektedir, ancak tedavi durdurulduktan sonra tüm kıl büyümesi normal şekilde devam etmektedir.

Çok yaygın: Alopesi

Yaygın: Ürtiker, deri döküntüleri/kaşınıtı, deri ve tırnak hiperpigmentasyonu.

Bilinmiyor: Lokal toksisite, deri değişiklikleri, fotosensitivite, radyasyon almış ciltte aşırı duyarlılık (radyasyon geri çekme(recall)reaksiyonu), akral eritem, plantar-palmar disestezi.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Doksorubisin, özellikle enjeksiyon sonrası alınan ilk idrar numunesine kırmızı renk verebilir ve hastalar bunun önemsenmemesi konusunda bilgilendirilmelidir.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Amenore, oligospermi, azospermi.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Enjeksiyon yerinde tromboflebit riski, yukarıda önerilen uygulama işlemine uyulması ile asgariye indirilebilir. Uygulama yerindeki batma veya yanma hissi, az derecede ekstremitelere yayılabilir ve infüzyon durdurulup bir başka damarda yeniden başlatılmalıdır.

Çok yaygın: Ateş, asteni, üşüme.

Bilinmiyor: Halsizlik.

Araştırmalar

Çok yaygın: EKG anormallikleri.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doksorubisinin tekli 250 mg ve 500mg dozlarının ölümcül olduğu kanıtlanmıştır. Bu gibi dozlar, 24 saat içerisinde akut miyokart dejenerasyonuna ve şiddetli miyelosupresyona (başlıca lökopeni ve trombositopeni) neden olabilir ve bunların etkileri de uygulamadan sonraki 10 ile 15 gün arasında en yüksek noktaya ulaşır. Tedavi, bu dönem süresince hastayı desteklemeyi amaçlamalıdır ve kan transfüzyonları ve koruyucu izolasyon gibi önlemlerden faydalanmalıdır.

Doksorubisin ile akut doz aşımı, gastrointestinal toksik etkilere (başlıca mukozit) neden olacaktır. Bu durum genellikle ilaç uygulaması sonrasında erken dönemde görülür, ancak bu durum pek çok hastada üç hafta içerisinde iyileşir.

Doz aşımından altı ay sonrasına kadar gecikmiş kardiyak yetmezlik meydana gelebilir. Hastalar dikkatli bir şekilde gözlemlenmeli ve kardiyak yetmezlik belirtileri ortaya çıktığı takdirde, olağan yollarla tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmokodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastikler ve immunomodülatör ilaçlar
ATC kodu: L01DB01

Doksorubisin bir anti-tümör ajandır. Etki mekanizması henüz tam olarak açıkça aydınlatılmış olmasa da, tümör hücreleri, muhtemelen nükleik asit sentezinde ilaç ile indüklenen değişiklikler aracılığıyla öldürülür.

İleri sürülen etki mekanizması aşağıdakileri içermektedir:

DNA interkalasyonu (DNA, RNA ve protein sentezinde bir inhibisyona yol açan), yüksek oranda reaktif serbest radikallerin ve süper-oksitlerin oluşumu, iki değerlikli katyonların şelasyonu, Na-K-ATPaz'ın inhibisyonu ve doksorubisinin hücre membranının bazı bileşenlerine(özellikle membran lipidlerine, spektrine ve kardiyolipine) bağlanması. En yüksek ilaç konsantrasyonlarına akciğerde, karaciğerde, dalakta, böbrekte, kalpte, ince bağırsakta ve kemik iliğinde ulaşılır. Doksorubisin kan-beyin bariyerini geçmez.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Geçerli değildir.

Dağılım:

I.V. uygulama sonrasında, doksorubisinin plazmadan yok oluş eğrisi, 12 dakikalık, 3.3 saatlik ve 30 saatlik yarılanma ömürleriyle seyreden üç fazdan oluşmaktadır. Göreceli olarak uzun terminal eliminasyon yarılanma ömrü, doksorubisinin derin doku bölümlerine dağılımını yansıtır. Floresan veya tritiye ilacın (veya bozunma ürünlerinin) sırasıyla sadece yaklaşık %33 ile %50'si, i.v. uygulama sonrasında 5 güne kadar idrarda, safrada ve dışkıda görülebilir. Doksorubisinin ve bozunma ürünlerinin vücutta kalması, uzun süreler boyunca dokularda tutulduğunu göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Kanser hastalarında, doksorubisin, aktif bir sitotoksik ajan olan adriamisinole indirgenir. Bu indirgenme muhtemelen tüm dokularda bulunan ve doksorubisinin genel farmakokinetiğinin belirlenmesinde önemli bir rol oynayan sitoplazmik NADPH(nikotinamid adenin dinükleotit fosfat)bağımlı aldo-keto redüktazlar tarafından katalize edilir.

Eliminasyon:

Pek çok dokuda bulunan mikrozomal glikosidazlar, doksorubisini ve adriamisinolu inaktif aglikonlara ayırmaktadır. Daha sonra aglikonlar O-demetilasyondan geçebilir, bunu sülfata veya glukuronid esterlere konjugasyon ve safrada atılım takip eder.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Doksorubisinin, *in vitro* ve *in vivo* testlerde genotoksik ve mutajenik olduğu gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)
Enjeksiyonluk su
Nitrojen

6.2 Geçimsizlikler

Bir çökelti oluşabileceğinden doksorubisin heparin ile karıştırılmamalıdır. Doksorubisinin diğer ilaçlarla da karıştırılması önerilmez. İlacın hidrolizine yol açacağı için alkali pH'lı herhangi bir çözelti ile süresi uzayan temastan kaçınılmalıdır.

Bir çökelti oluşabileceği için doksorubisinin ve fluorourasilin geçimsiz olduğu bildirilmiş olduğundan (örneğin, aynı IV infüzyon torbası içinde veya bir infüzyon yolunun Y yerinde) bu ilaçlar karıştırılmamalıdır. Doksorubisin ve fluorourasil ile eş zamanlı tedavi gerektiği takdirde, bu ilaçların uygulanmaları arasında IV hattının yıkanması önerilmektedir.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakonlar

18 ay

Açılmış flakonlar

Ürün flakonun açılmasından sonra hemen kullanılmalıdır.

Hazırlanmış infüzyon çözeltisi

Kimyasal ve fiziksel stabilitenin, ışıktan korunarak cam kap içerisinde hazırlandığında, %0.9'luk sodyum klorür enjeksiyonda ve %5'lik dekstroz enjeksiyonda 2 – 8 °C'de 28 gün, 25 °C'de 7 gün olduğu gözlenmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, hazırlanan çözelti hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, hazırlanan çözeltinin kullanım öncesi saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır. Seyreltme, kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında gerçekleşmiyorsa 2-8 °C'de en fazla 24 saat saklanabilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2 – 8 °C)

Işıktan korumak için dış ambalajında saklayınız.

Seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için bkz. bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, alüminyum flip off pembe mühürlü, teflon kaplı klorobütil kauçuk tıpa ile kapatılmış, 5 ml'lik Tip I şeffaf tübüler cam flakon, 1 adet.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Bu maddenin toksik niteliğinden ötürü aşağıdaki koruyucu öneriler verilmektedir:

- Personel sulandırma ve uygulama konularına dair iyi bir teknik edinmesi açısından eğitilmelidir.
- Hamile personelin bu ilaçla çalışması engellenmelidir.
- Doksorubisin ile işlem yapan personel koruyucu giysiler giymelidir: gözlükler, önlükler, tek kullanımlık eldivenler ve maskeler.
- Sulandırma için tahsis edilmiş ayrı bir alan (tercihen laminar akış sistemi kapsamında) tanımlanmalıdır. Çalışma alanının yüzeyi, tek kullanımlık, arkası plastik ve emici kağıtla korunmalıdır.
- Eldivenler dahil sulandırma, uygulama veya temizlik için kullanılan tüm maddeler, yüksek riskli atıkların yüksek sıcaklıkta yakımı için kullanılan imha torbalarına konmalıdır.
- Dökülme veya sızıntı halinde seyreltilmiş sodyum hipoklorit (%1 mevcut klorin) çözeltisi (tercihen önce bu çözeltiye batırılarak daha sonra suya batırılarak) uygulanmalıdır.
- Tüm temizleme materyalleri daha önce belirtildiği üzere atılmalıdır.
- Deri ile temas halinde, etkilenen alan sabun ve suyla veya sodyum bikarbonat çözeltisi ile iyice yıkanmalıdır. Ancak, deri bir fırçayla ovalanarak temizlenmemelidir.
- Gözle (gözlerle) temas halinde, göz kapağı (göz kapakları) geriye doğru çekilmeli ve etkilenen gözler en az 15 dakika boyunca bol miktarda su ile yıkanmalıdır. Daha sonra bir hekime muayene olunmalıdır.
- Eldivenleri çıkardıktan sonra eller mutlaka yıkanmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Onko İlaç San. Ve Tic. A.Ş.
Koşuyolu Cad. No: 34
34718 Kadıköy/İSTANBUL
Tel: 0 216 544 90 00
Faks: 0 216 545 59 99

8. RUHSAT NUMARASI

2016/90

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.02.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ