

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. TIBBİ FARMASÖTİK ÜRÜNÜN ADI:

Doxo-Teva 50mg Enjektabl Liyofilize Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF TERKİBİ:

Doksorubisin hidroklorür	50 mg
Laktoz monohidrat	250.0mg
Enjeksiyonluk su	*

* limitleri belirlemek için proses aşamasında çıkarılmıştır.

3. FARMASÖTİK FORMU:

Enjektabl liyofilize toz içeren flakon.

4. KLİNİK BİLGİLER:

4.1. TERAPÖTİK ENDİKASYONU:

Akut lenfoblastik lösemi, akut miyeloblastik lösemi, Wilms tümörü, neuroblastom, yumuşak doku ve kemik iliği sarkomu, göğüs kanseri, over kanseri, değişim gösteren hücre mesane kanseri, tiroid kanseri, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, diğer hücresel tiplerle karşılaştırıldığında daha çok cevap veren histolojik tipi küçük hücre olan bronkojenik karsinomlar ve gastrik karsinomlar gibi yayılmış neoplastik durumlarda gerileme oluşması için kullanılır.

4.2. POSOLOJİ VE KULLANIM ŞEKLİ:

Doksorubisin Hidroklorür Enjektabl Liyofilize Toz İçeren Flakon, hiç bir şekilde antimikrobiyal koruyucu madde içermez ve sadece tek dozluk uygulama için hazırlanmıştır.

Parenteral ürünler, uygulamadan önce her hangi bir partikül içerip içermediği ve ayrıca renk değişimi olup olmadığını tespit etmek amacıyla görsel olarak incelenmelidir. Doksorubisin hidroklorür, sadece intravenöz uygulama için hazırlanmıştır.

İlacın, %5'lik dekstroz yada %0.9'luk sodyum klorür enjeksiyonu ile seyreltilip, kelebek iğneden tercihen büyük bir vene yavaş bir şekilde uygulanması önerilir. Mümkünse, lenfatik drenaj veya eklemler üzerindeki venlerden kaçınmalıdır. Enjeksiyon hızı, venlerin bulunduğu yerlere ve enjekte edilecek doza bağlıdır. Ama yine de 3-5 dakikadan daha az olmamalıdır.

İlaç dokuları tahriş eder, bu sebeble oluşabilecek ekstrasvasasyondan kaçınmak için çok dikkatli olunmalıdır.

Ekstravasasyon acı veya yanma hissi olsun olmasın ve hatta infüzyon iğnesinin aspirasyonunda kan iyi geri dönse de meydana gelebilir. Extravasasyona ait her hangi bir semptom meydana gelirse, ilaç uygulanması derhal durdurulmalı ve başka bir yere uygulanmalıdır. Subkutan ekstravasasyondan şüphelenildiğinde veya meydana geldiğinde, Doksorubisin uygulanmasına derhal ara verilmeli ve aşağıdaki tedavi hemen yapılmalıdır :

Aşağıdaki aşamalar önerilmektedir :

- Sızıntıyı dışarıya alma girişiminde bulunulmalıdır.
- Parenteral bir kortikosteroid ile lokal infiltrasyon ve bol miktarda sodyum hidroklorür enjeksiyonu ile etki yerinin yıkanması.
- 3 gün aralıklı olarak lokal buz uygulaması.
- Ekstravasasyonun progresif özelliği olduğundan, plastik cerrahide uzmanlaşmış bir doktor ile konsültasyon ve etkilenmiş alanın sık sık incelenmesi.
- Ülser başlangıcı varsa, öncelikle etkilenmiş alanın erken ekzisiyonu düşünülmelidir.

Doz :

Doksorubisin hidroklorürün toplam doz limiti 550 mg/m^2 'dir. Siklofosamid gibi kardiyotoksik özelliğe sahip diğer ajanlarla aynı anda tedavi edilen yada mediastinal alanda radyoterapi görmüş hastalarda bu limit daha azdır (400 mg/m^2).

İstenilen Doz Aralığı:

Önerilen doz, 21 gün aralıklarda tek doz olarak intavenöz enjeksiyon ile $60-75 \text{ mg/m}^2$ 'dir. Neoplastik ilik infiltrasyonu, irradasyon ya da kemoterapiden önce ve yaşlılığa bağlı olarak yetersiz kemik iliği rezervine sahip hastalarda doz düşüktür.

Alternatif Doz Aralığı:

- Haftalık dozlarda olacak şekilde 20 mg/m^2 uygulanması.
- Her 4 haftada tekrarlanmak üzere arka arkaya üç gün, günde 30 mg/m^2 .

Karaciğer Yetmezliğinde Doz:

Bilirubin seviyesi yüksek hastalarda, doksorubisine hidroklorür dozu aşağıdaki gibi azaltılmalıdır:

- Serum bilirubin : $1.2-3 \text{ mg/dL}$: önerilen dozun %50'si
- Serum bilirubin : $> 3 \text{ mg/dL}$: önerilen dozun %20'si

Doksorubisine Hidroklorür Enjektabl Liyofilize Tozun Rekonstitüsü:

Doksorubisin hidroklorür enjektabl liyofilize toz aseptik şartlar altında, uygun miktardaki steril %0.9'luk sodyum klorür enjeksiyonu yada steril enjeksiyonluk su ile çözülerek rekonstitüe edilir. Elde edilen çözeltinin her bir ml'si 2 mg doksorubisin hidroklorür içerir.

%0.9'luk sodyum klorür enjeksiyonu yada steril enjeksiyonluk su ile rekonstitüe edilmiş çözelti buzdolabında ($2-8^\circ\text{C}$) saklandığında 48 saat veya ışıktan uzak oda sıcaklığında saklandığında ($15-25^\circ\text{C}$) 24 saat stabildir.

4.3 KONTRENDİKASYONLAR:

Daha önce diğer antitümör ajanlar ile tedavinin ya da radyoterapinin neden olduğu miyelosupresyonlarda, İlaça bağlı kardiyak toksisite riskinde artış oluşturduğunu gösteren kesin ve yeterli veriler bulunmasa da, daha önce varolan kalp hastalığında, Daunorubisin, doksorubisin ve/veya diğer antrasenler ve antrasiklinlerin, bütün kümülatif dozları ile daha önce tedavi yapılmışsa kontrendikedir.

4.4 ÖZEL UYARILAR VE ÖZEL KULLANIM TEDBİRLERİ:

Genel:

Doksorubisin güçlü bir ilaçtır ve sadece kanser kemoterapötik ajanlarının kullanımında uzmanlaşmış bir hekimin denetimi altında uygulanmalıdır. Komplikasyonların ve tedavinin uygun yönetimini sağlayan yeterli diagnostik ve tedavi olanakları hazırda bulundurulmalıdır.

Oluşabilecek doz aşımı nedeniyle ilacın kuralına uygun tatbikine ait açık ve değişmez ana kurallar bütün ilgili personele bildirilmelidir.

Doksorubisin sadece intravenöz yolla uygulanmalıdır.

İlacın sebep olacağı ekstrevasyondan kaçınmak için çok dikkatli olunmalıdır. Doksorubisin'in yalnız uygulanması sonucu subkutan ekstrevasyon ve bunun sonucunda da doku iritasyonu ve nekroz oluşur.

Ekstrevasyon, acı veya yanma hissi olsun olmasın ve hatta infüzyon iğnesinin aspirasyonunda kan iyi geri dönse de meydana gelebilir. Ekstrevasyona ait her hangi bir semptom meydana gelirse, ilaç uygulanması derhal durdurulmalı ve başka bir yere uygulanmalıdır. Subkutan ekstrevasyondan şüphelenildiğinde veya meydana geldiğinde, Doksorubisin uygulanmasına derhal ara verilmeli ve uygun tedavi hemen yapılmalıdır.

Hematolojik Toksikite:

Hematolojik toksisitenin en önemli belirtisi lökopenidir. Önerilen doz ile lökopeni oluşabilir ancak bu geçicidir; doksorubisin uygulandıktan sonra 10-14 sürebilir ama 21. günle beraber iyileşme gösterir. Ayrıca trombositopeni ve anemi de meydana gelebilir. Hematolojik toksisite, kan hücrelerinin sayısı normale dönünceye kadar dozun azaltılmasını veya tedavinin ertelenmesini gerektirebilir yada tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli de olabilir. Kan hücrelerinin sayısında düşüş meydana geldiğinde hastalar yakından gözlenmeli ve enfeksiyon belirtileri varsa antibiyotik tedavisi yapılmalıdır; bu dönemde doksorubisin tedavisinin ertelenmesi gerekebilir.

Şiddetli miyelosupresyon, hemoraj yada süperenfeksiyonla sonuçlanabilir. Hastaların hematolojik durumları dikkatli bir şekilde gözlenmelidir.

Kardiyak Toksikite:

Doksozubisin verildiğinde kardiyak toksisitesi için özel önlemler alınmalıdır. Seyrek olarak özellikle, önerilen 550 mg/m²'lik doz limitini aşan hastalarda akut sol ventrikül yetmezliği meydana gelmiştir.

Mediastinal alana radyoterapi gören hastalarda yada siklofosfamid gibi kardiyotoksik potansiyele sahip diğer ajanlarla aynı anda tedavi gören hastalarda bu limit daha düşüktür. (400 mg/m²)

Daunorubisin gibi bileşiklerle daha önce yada birlikte tedavi gören hastaya uygulanacak doksozubisin dozu hesaplanmalıdır.

Doksozubisin tedavisinin kesilmesinden bir kaç hafta sonra konjestif kalp yetmezliği ve/veya kardiyomyopati ile karşılaşılabılır.

Doksozubisinin sonradan gelişen kardiyotoksisitesi çocuklar için özel bir risk taşımaktadır çünkü doksozubisin büyüme döneminde miyokardiyal gelişimi bozmaktadır ve bu da erişkinliğin erken döneminde muhtemel konjestif kalp yetmezliğine sebep olabilmektedir. Kalp yetmezliği, kalbin desteğinde bilinen ve kullanılan fiziksel yada medikal tedaviden genellikle etkilenmez. İlaça bağlı kalp yetmezliği erken teşhisi edilip kardiyak glikozitler ve diüretikler kullanılarak, sodyum alımı kısıtlanıp istirahat edilerek başarılı bir şekilde tedavi edilebilir.

Doksozubisin tedavisine başlamadan önce ve her dozdan önce veya 300 mg/m²'lik total dozdan sonraki tedavi döneminde EKG'ler alınmalıdır; çünkü Doksozubisin, daha önce EKG değişikliği olmadan da fetal toksisite dahil olmak üzere kardiyak toksisiteyi hemen oluşturabilir. Doksozubisin tedavisi veya bir dozundan sonra T-dalgasının düzleşebilir, ST depresyonu ve aritmiler meydana gelebilir; bunlar 2 hafta devam etse de, doksozubisin tedavisi bu etkileri nedeniyle ertelenmez.

Doksozubisin ile oluşan kardiyomyopatinin; QRS geriliminde sürekli azaltma, sistolik zaman aralığında uzama ve ejeksiyon fraksiyonundaki azalma (radyonüklit anjiyografi yada ekokardiyografide tespit ederek) ile kendini gösterdiği bildirilmiştir. Fakat bu testlerin hiçbirinin, doksozubisinin maksimum tolere edilen kümülatif dozuna yaklaşan hastaları tespit edebildiği gösterilmemiştir. Eğer bu ve diğer test sonuçları kalp fonksiyonlarındaki doksozubisine bağlı değişiklikleri gösterebilirse, kalpte oluşacak irreversibl hasar riskine karşı tedaviye devam etmenin yararı dikkatle ölçülebilir.

Bazı hastalarda, kalp bölgesinin irradyasyonu yada siklofosfamid ve doksozubisin arasındaki ek bir etki sonucunda doksozubisin hidroklorürün 550 mg/m²'den daha az bir total dozunda fetal kardiyotoksisite meydana gelmiştir.

Doksozubisin uygulanması sırasında yada bir kaç saat içinde akut, hayati tehlikesi olan aritmilerin meydana geldiği bildirilmiştir.

Gastrointestinal Toksikite:

Doksozubisin alan hastalarda, özellikle arka arkaya her gün uygulanmasından sonra stomatit ve özofajit meydana gelebilir. Stomatit ilerleyebilir ve bir kaç gün içinde ülserasyona kadar gidebilir. Akut kemik iliği kanserini taşıyan ve sitarabin ile doksozubisin kombinesiyile tedavi gören hastalarda, kanamalara yada şiddetli ve olası fetal enfeksiyonlara kadar götüren özellikle körbarsak olmak üzere kolon ülserasyon ve nekrozu meydana gelmiştir.

Mutajenite ve Karsinojenite:

Doksozubisin, deneysel modellerde test edildiğinde karsinojenik ve mutajenik olabileceği gösterilmiştir.

Gelişebilen Toksikite:

Dokсорubisin'in, tavşanlarda embriyotoksik ve düşük yapma etkisi olduğu ve ayrıca farelerde teratojenik etki yaptığı gösterilmiştir.

Gebelikte Kullanım:

Dokсорubisinin gebelikte kullanım güvenliği henüz kanıtlanmamıştır. İlacın gebelikte kullanılmasının potansiyel faydaları fetus üzerinde oluşturabileceği muhtemel risklere karşı değerlendirilmelidir.

Emzirme Döneminde Kullanım:

İnsan sütünde dokсорubisin gözlenmiştir. Emzirilen bebeklerde ciddi advers reaksiyonlar oluşabileceğinden, anne için ilacın önemi göz önünde bulundurularak ya ilacın ya da emzirmenin kesilmesine karar verilmelidir.

Önlemler:

Dokсорubisin ile tedaviye başlandığında, hastanın dikkatlice gözlenmesi ve kapsamlı olarak laboratuvar incelemelerin yapılması gerekir. Hastanın en az tedavinin ilk fazı süresince hastaneye yatırılması tavsiye edilir.

Dokсорubisin toksik bir ilaçtır ve bazı toksisite belirtileri olmadan tedavi cevabının başarıya ulaşması olanaksızdır. Hepatik, hematopoetik ve kalp fonksiyonlarının saptamaları, dokсорubisin tedavisi öncesinde ve sırasında düzenli aralıklarla yapılmalıdır.

Dokсорubisin ile tedavi gören hastalarda, purin katabolizmanın arkasından oluşan selüler yıkım sonucunda ve diğer sitotoksik ilaçlarda olduğu gibi hiperürisemi meydana gelebilir; serum ürik asit seviyesi incelenmelidir. Hiperürisemiye önlemek yada seviyesini azaltmak için şunlar tavsiye edilir: yeterli hidrasyon, idrar alkalinizasyonu ve/veya allopurinol uygulanması.

Dokсорubisin esas olarak safra yolu ile atılır ve önerilen dozlarda bile, karaciğer yetersizliği ile toksisitesi artar. Bu yüzden her bir doz aralığından önce; SGOT (AST), SGPT (ALT), alkalin fosfataz ve bilirubin gibi standart klinik laboratuvar testleri kullanarak hepatik fonksiyonun değerlendirilmesi tavsiye edilir.

Dokсорubisin, uygulandıktan sonra 1-2 gün boyunca idrarda kırmızı renkle kendisini gösterir; bunun endişe edilecek bir durum olmadığını hastaya bildirmek gerekir.

Özel kullanım tedbirleri:

Bütün sitotoksik preparatlarda olduğu gibi, güvenli kullanım ve kullanıldıktan sonra atılması için, aşağıdaki özel uyarılar dikkate alınmalıdır :

1. İlaç, sadece uzman personel tarafından kullanılmalıdır.
2. Kullanım esnasında gebe kadınlar bulunmamalıdır.
3. Kullanımı belirtilen bölgede, özellikle dikey laminar-flow kabininde (Biyolojik Güvenlik Kabinesi -sınıf II) yapılmalıdır. Çalışma yüzeyi, altı plastik kaplı tek kullanımlık emici bir kağıttır.

4. Uygun koruyucu kıyafetler; örneğin PVC eldivenler, güvenlik gözlükleri, disposable elbiseler ve maskeler giyilmeli. Cilde temas olursa cilt, ilk ve sabunlu su ile bolca yıkanmalı; göze temas olursa standart yıkama teknikleri derhal uygulanmalıdır.

5. Bütün şırınga ve setlerde luer-lock tertibatı kullanılmalıdır. Hava kabarcıklarının oluşma olasılığını azaltmak için geniş delikli iğneler kullanılabilir.

6. Sitotoksik ilaçlarla temasta bulunan kullanılmayan materyallerin tümü, iğneler, şırıngalar, flakonlar ve diğer aletler ayrılmalı ve iki katlı polietilen torbalara yerleştirmelidir ve 1000°C veya daha fazla bir ısıda yakılmalıdır. Artıklara da benzer şekilde işlem yapılmalıdır. Sıvı atıklar, defalarca bol su kullanılarak ile temizlenebilir.

4.5. DİĞER İLAÇLARLA ETKİLEŞİM VE DİĞER ETKİLEŞİM TÜRLERİ:

Doksorubisin / Diğer Anti-kanser Ajanlar:

Doksorubisin diğer anti-kanser ajanların toksisitesini potansiyelize edebilir. Siklofosfamidin sebep olduğu hemorajik sistitin şiddetlendiği ve 6-merkaptopurinin hepatotoksitesinde artış olduğu bildirilmiştir.

Doksorubisin/Aşılar, ölü virüs:

Doksorubisin tedavisiyle normal savunma mekanizması suprese olabileceğinden dolayı, hastaların aşıya karşı gösterdikleri antikor cevabı azalabilir. İmmunosupresyona neden olan ilaçların kesilmesi ile hastaların aşıya cevap verme yeteneklerini tekrar kazanmaları arasındaki zaman aralığı, kullanılan ilacın tipine ve yoğunluğuna, altta yatan hastalığa ve diğer faktörlere bağlıdır. Bu süre, tahminen 3 aydan 1 yıla kadar değişebilir.

Doksorubisin/Aşılar, canlı virüs:

Doksorubisin tedavisiyle normal savunma mekanizması suprese olabileceğinden dolayı, canlı virüs aşısının aynı anda kullanılması virüs aşısının replikasyonunu potansiyelize edebilir, virüs aşısının advers etkilerini artırabilir ve/veya hastanın aşıya vereceği antikor cevabını azaltabilir.

Bu yüzden, hastaya aşı, sadece doksorubisin tedavisini yürüten hekimin hastanın hematolojik durumunu dikkatli bir şekilde gözden geçirdikten sonra vereceği izin ve bilgisi dahilinde yapılabilir.

İmmunosupresyona neden olan ilaçların kesilmesi ile hastaların aşıya cevap verme yeteneklerini tekrar kazanmaları arasındaki zaman aralığı kullanılan ilacın tipine ve yoğunluğuna, altta yatan hastalığa ve diğer faktörlere bağlıdır. Bu süre de, tahminen 3 aydan 1 yıla kadar değişebilir.

Lösemisi remisyonda olan hastalar, son kemoterapilerinden sonra en az 3 aya kadar canlı virüs aşısı almamalıdır. Ek olarak, oral poliyovirüs aşısı ile immunizasyon, hastayla yakın ilişkisi olan kişilerde özellikle aile bireylerinde ertelenmelidir.

Terapötik Etkileşim:

Doksorubisin/Radyasyon Tedavisi : Radyasyonun cilt, karaciğer, mukoza ve miyokarda oluşturduğu toksisitenin doksorubisin uygulanmasıyla arttığı bildirilmiştir.

4.6. GEBELİK VE LAKTASYONDA KULLANIM:

Gebelikte Kullanım:

Doksorubisinin gebelikte kullanım güvenliği henüz kanıtlanmamıştır. İlacın gebelikte kullanılmasının potansiyel faydaları fetus üzerinde oluşturabileceği muhtemel risklerine karşı değerlendirilmelidir.

Emzirme Döneminde Kullanım:

Anne sütünde doksorubisin gözlenmiştir. Emzirilen bebeklerde ciddi advers reaksiyonlar oluşabileceğinden, anne için ilacın önemi göz önünde bulundurularak ya ilaca ya da emzirmeye son verilmesine karar verilmelidir.

4.7. ARAÇ VE MAKİNA KULLANMAYA ETKİSİ:

Araç ve makina kullanmaya etkisi yoktur.

4.8 İSTENMEYEN ETKİLER:

Hematolojik Etkiler ve Kardiyak Etkileri:

Miyelosüpresyon ve kardiyotoksisite, doksorubisin tedavisinin doz-sınırlayıcı toksisiteleridir.

Gastrointestinal Etkiler:

Kolonun nekrozu, ülserasyon ve mukozit,

Akut bulantı ve kusma sık sık meydana gelir; bunlar şiddetli olabilir ve antiemetik ilaçlarla azaltılabilir. Bazen anoreksi ve diyare görülür.

Dermatolojik Etkiler:

Doksorubisin tedavisiyle beraber her zaman geri döndürülebilir komple alopesi meydana gelir; hastaya bu etkisi söylenmelidir. Doksorubisin'in kesilmesinden sonra genellikle 2-3 ay içinde saçlar tekrar çıkmaya başlar. Doksorubisine bağlı alopesi, ilacın uygulanmasından önce ve sonra saç derisine 30 dakika hipotermi uygulanması ile azaltılabilir. Tırnak diplerinin hiperpigmentasyonu, tırnaklarının şerit halinde pigmenti, dermal kırışıklar ve onkoliz nadir olarak bildirilmiştir. Doksorubisin bazı hastalarda önceden radyasyona tabi tutulmuş ve sonradan normal görünümüne dönmüş bölgelerde nemli deri döküntüsü, şiddetli ağrı, ödem, vesikülasyonlu eritem oluşturarak latent etkileri tekrar canlandırmıştır.

Lokal Etkiler:

Doksorubisinin extravazasyonu ağrılı sertleşme yada tromboflebit, vesikülasyon, selülit ve şiddetli lokal doku nekrozu oluşturur. Enjeksiyon bölgesine yakın ven boyunca eritematöz çizgi olduğu bildirilmiştir.

Aşırı duyarlılık : Ateş, titreme, ürtiker, anafaksi ve linkomisine çapraz-duyarlılık.

Oftalmik : Konjektivit ve lakrimasyon nadir olarak meydana gelebilir.

Vasküler : Özellikle tekrarlanan uygulanmalarda tek bir ven yada küçük venler kullanıldığında fleboskleroz olduğu bildirilmiştir. Enjeksiyon hızlı yapıldığında da yüzde kızarıklık oluşabilir.

Diğer : Hiperürisemi ve çok nadir olarak genelleşmiş kas zayıflığı.

4.9. DOZ AŞIMI:

Belirtileri:

Akut doz aşımı lökopeni, trombositopeni ve mukozitin toksik etkilerini artırır. 550 mg/m²'yi aşan kümülatif dozların sonrasında oluşan kronik doz aşımı kardiyomiyopati risklerinin artırarak konjestif kalp yetmezliğini ortaya çıkarır.

Tedavi:

Akut doz aşımının tedavisi, şiddetli miyelosuppresyona uğramış hastanın hastaneye yatırılması, antibiyotik verilmesi, trombosit ve granülosit transfüzyonu yapılması ve mukozitin semptomik tedavisinin gerçekleştirilmesi ile yapılır.

Kronik doz aşımının tedavisi, diüretikler ve dijitalis preparatlarla konjestif kalp yetmezliğinin derhal kontrol altına alınması ile gerçekleştirilir. Periferal vazodilatörler kullanılması tavsiye edilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLER:

Doksorubisin, *Streptomyces peucetius* türlerinden *caesius* tarafından üretilen sitotoksik bir antrasiklin glikozit antibiyotiktir. Doksorubisin anti-infektif özelliklerine sahip olmasına rağmen, sitotoksitesi anti-infektif ajan olarak kullanılmasını engellemektedir. Doksorubisinin antineoplastik etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Buna rağmen deneysel kanıtlar, DNA'ya bağlanma özelliği olduğunu ve nükleik asit sentezini inhibe ettiğini göstermektedir.

5.2. FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER:

Doksorubisin hidroklorür gastrointestinal yoldan absorbe edilmez ve sadece parenteral yolla uygulanır. Dokuları aşırı tahriş ettiğinden dolayı intravenöz olarak uygulanmalıdır.

Doksorubisin, plazma ve dokulara yaygın olarak dağılır. İntravenöz uygulamanın hemen ardından hücreler tarafından absorbe edilip, sellüler komponentlere özellikle nükleik asitlere bağlanır. Doksorubisin kan-beyin bariyerini geçemez ve serebrospinal sıvıda ölçülebilir bir konsantrasyona ulaşamaz. Doksorubisin, karaciğer ve diğer dokularda metabolize olur. En önemli metaboliti antineoplastik aktiviteye sahip doksorubisinol' dür.

Doksorubisin, esas olarak safra yolu ile atılır. Dozun %40-50'si 7 gün içinde dışkı yada safra yoluyla atılır. Uygulanan dozun yaklaşık %4-5' i beş günden sonra metabolize olmayan doksorubisin olarak idrarla atılır.

5.3. PREKLİNİK EMNİYET VERİLERİ:

Hematolojik Toksikite:

Hematolojik toksisitenin en önemli belirtisi lökopenidir. Önerilen doz ile lökopeni oluşabilir ancak bu geçicidir; doxorubicin uygulandıktan sonra 10-14 sürebilir ama 21. günle beraber iyileşme gösterir. Ayrıca trombositopeni ve anemi de meydana gelebilir. Hematolojik toksisite, kan hücrelerinin sayısı normale dönüncüye kadar dozajın azaltılmasını veya tedavinin ertelenmesini gerektirebilir yada tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli de olabilir. Kan hücrelerinin sayısında düşüş meydana geldiğinde hastalar yakından gözlenmeli ve enfeksiyon belirtileri varsa antibiyotik tedavisi yapılmalıdır; bu dönemde doxorubicin tedavisinin ertelenmesi gerekebilir. Şiddetli miyelosupresyon, hemoraj yada süperenfeksiyonla sonuçlanabilir. Hastaların hematolojik durumları dikkatli bir şekilde gözlenmelidir.

Kardiyak Toksikite:

Doksorubisin verildiğinde kardiyak toksisitesi için özel önlemler alınmalıdır. Seyrek olarak özellikle, önerilen 550 mg/m²'lik doz limitini aşan hastalarda akut sol ventrikül yetmezliği meydana gelmiştir. Mediastinal alana radyoterapi gören hastalarda yada siklofosfamid gibi kardiyotoksik potansiyele sahip diğer ajanlarla aynı anda tedavi gören hastalarda bu limit daha düşüktür. (400 mg/m²) Daunorubisin gibi bileşiklerle daha önce yada birlikte tedavi gören hastaya uygulanacak doksorubisin dozu hesaplanmalıdır. Doksorubisin tedavisinin kesilmesinden bir kaç hafta sonra konjestif kalp yetmezliği ve/veya kardiyomiyopati ile karşılaşılabilir. Doksorubisin' in sonradan gelişen kardiyotoksisitesi çocuklar için özel bir risk taşımaktadır çünkü doksorubisin büyüme döneminde miyokardiyal gelişimi bozmaktadır ve bu da erişkinliğin erken döneminde muhtemel konjestif kalp yetmezliğine sebep olabilmektedir. Kalp yetmezliği, kalbin desteğinde bilinen ve kullanılan fiziksel yada medikal tedaviden genellikle etkilenmez. İlaça bağlı kalp yetmezliği erken teşhisi edilip kardiyak glikozitler ve diüretikler kullanılarak, sodyum alınımlı kısıtlanıp istirahat edilerek başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Doksorubisin tedavisine başlamadan önce ve her dozdan önce veya 300 mg/m²' lik total dozdan sonraki tedavi döneminde EKG' ler alınmalıdır; çünkü Doksorubisin, daha önce EKG değişikliği olmadan da fetal toksisite dahil olmak üzere kardiyak toksisiteyi hemen oluşturabilir. Doksorubisin tedavisi veya bir dozundan sonra T-dalgasının düzleşebilir, ST depresyonu ve aritmiler meydana gelebilir; bunlar 2 hafta devam etse de, doksorubisin tedavisi bu etkileri nedeniyle ertelenmez. Doksorubisin ile oluşan kardiyomiyopatinin; QRS geriliminde sürekli azaltma, sistolik zaman aralığında uzama ve ejeksiyon fraksiyonundaki azalma (radyonüklit anjiyografi yada ekokardiografi'de tespit ederek) ile kendini gösterdiği bildirilmiştir. Fakat bu testlerin hiçbirinin, doksorubisinin maksimum tolere edilen kümülatif dozuna yaklaşan hastaları tespit edebildiği gösterilmemiştir. Eğer bu ve diğer test sonuçları kalp fonksiyonlarındaki doksorubisine bağlı değişiklikleri gösterebilirse, kalpte oluşacak irreversibl hasar riskine karşı tedaviye devam etmenin yararı dikkatle ölçülebilir.

Bazı hastalarda, kalp bölgesinin irradyasyonu yada siklofosfamid ve doksorubisin arasındaki ek bir etki sonucunda doksorubisin hidroklorür'ün 550 mg/m²'den daha az bir total dozunda fetal kardiyotoksisite meydana gelmiştir.

Doksorubisin uygulanması sırasında yada bir kaç saat içinde akut, hayati tehlikesi olan aritmilerin meydana geldiği bildirilmiştir.

Gastrointestinal Toksikite:

Dokсорubisin alan hastalarda, özellikle arka arkaya her gün uygulanmasından sonra stomatit ve esofagit meydana gelebilir. Stomatit ilerleyebilir ve bir kaç gün içinde ülserasyona kadar gidebilir. Akut kemik iliği kanserini taşıyan ve sitarabin ile dokсорubisin kombinesiyle tedavi gören hastalarda, kanamalara yada şiddetli ve olası fetal infeksiyonlara kadar götüren özellikle körbarsak olmak üzere kolon ülserasyon ve nekrozu meydana gelmiştir.

Mutajenite ve Karsinojenite:

Dokсорubisin, deneysel modellerde test edildiğinde karsinojenik ve mutajenik olabileceği gösterilmiştir.

Gelişebilen Toksikite:

Dokсорubisin'in, tavşanlarda embriyotoksik ve düşük yapma etkisi olduğu ve ayrıca farelerde teratojenik etki yaptığı gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER:**6.1. YARDIMCI MADDELERİN KALİTATİF VE KANTİTATİF MİKTARI:**

Laktoz monohidrat	250.0 mg
Enjeksiyonluk su	*
Nitrojen	yeter miktarda

6.2. ÜRETİMDEKİ TEMEL PROSESLERİN TANIMI:

Tesis, teçizat ve işlemlerin tanımı, sınıf 100,000 odası, değişim odaları, sınıf 10,000 odası, sınıf 1,000 odası, hammaddeler, flakonlar, plastik tıpların şartları üretim metodu bölümünde detayları ile tanımlanmıştır.

Üretim işlemi onüç aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamada sınıf 10,000 hazırlama odasında birleştirme yapılır. Avrupa Farmakopesi talimatlarına uygun olarak filtrasyon yöntemi ile sterilizasyon işlemi gerçekleştirilir.

(Step I) Dokсорubisin hidroklorür ve Laktoz monohidrat tartılır.

(Step II) Dokсорubisin hidroklorür yavaşça enjeksiyonluk suyun bir kısmına eklenip, tamamen çözününceye kadar karıştırılır.

(Step III) Laktoz monohidrat ikinci aşamada hazırlanan çözeltiliye eklenir ve tamamen çözünene kadar karıştırılır.

(StepIV) Son hacmine tamamlamak ve homojenize etmek için üçüncü aşamada oluşan çözeltiliye enjeksiyonluk su ilave edilir ve in-proses kontrol testleri için numuneler alınır.

(Step V) Dördüncü aşamadaki çözelti 0.2 µ steril membran filtresi kullanılarak steril bir toplama kabının içine filtre edilir.

(Step VI) Sterilize edilmiş flakonlar, beşinci aşamadaki çözelti ile doldurulur ve flakonlar yarı-tapalanır.

(Step VII) Çözeltiyi liyofilizasyon işlemi için sterilize edilmiş liyofilizör içine verilir. Liyofilizasyon işleminin sonunda, çözelti, 0.2 µ' luk steril membran filtresi içinden azot basıncı altında filtre edilir ve flakonlar kapatılır.

Step (VIII) Flakonlara kapatıldıktan sonra tapaları takılır.

(Step IX) Flakonların dış kısımları dezenfekte edilir.

(Step X) Flakolar teker teker kontrol edilir.

(Step XI) Bulk ürün 15-25 °C'de saklanır.

(Step XII) Son olarak flakonlar etiketlenir ve uygun olarak ambalajlanır.

(Step XIII) Bitmiş ürünü 15-25 °C'de saklanır.

6.3. GEÇİMSİZLİK:

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.4. RAF ÖMRÜ, REKONSTITÜSYON ve/veya İLK AÇILIŞTAN SONRAKİ SAKLAMA ŞARTLARI ve SÜRESİ:

Raf Ömrü:

Orjinal ambalajında ve oda sıcaklığında (15-25°C) saklandığı takdirde raf ömrü 2 yıldır.

Doksozobisine Hidroklorür Enjektabl Liyofilize Tozun Rekonstitüsyonu:

Doksozobisin hidroklorür enjektabl liyofilize toz aseptik şartlar altında, uygun miktardaki steril %0.9'luk sodyum klorür enjeksiyonu yada steril enjeksiyonluk su ile çözülerek rekonstitüe edilir. Elde edilen çözeltinin her bir ml'si 2 mg doksozobisin hidroklorür içerir.

%0.9'luk sodyum klorür enjeksiyonu yada steril enjeksiyonluk su ile rekonstitüe edilmiş çözelti buzdolabında (2-8°C) saklandığında 48 saat veya ışıktan uzak oda sıcaklığında saklandığında (15-25°C) 24 saat stabildir.

6.5. ÖZEL MUHAFAZA ŞARTLARI:

İlaç ışıktan uzak, sıkıca kapatılmış ambalajında oda sıcaklığında (15-25°C) saklanmalıdır.

6.6. AMBALAJIN TÜRÜ ve YAPISI:

60.0 ml kapasiteli berrak renksiz cam flakon USP/Eur.Ph. Tip I kullanılmaktadır. Flakonların tapalanmasında lastik tapalar kullanılır. Elastomer, bromobutil yapısında olup silikonizedir. Bunlar 20 mm, PH 4002/45 olup gri renktedir. Flakonların kapatılmasında alüminyum kapaklar kullanılır. Alüminyum kapaklar üstlerinde pp disk ve kırmızı 1092 nolu kapaklar içermektedir.(20 mm)

6.7. KULLANMA TALİMATI:

Steril %0.9'luk sodyum klorür enjeksiyonu yada steril enjeksiyonluk su ile çözülerek rekonstitüe edilir

Parenteral ürün, uygulamadan önce her hangi bir partikül içerip içermediği ve ayrıca renk değişimi olup olmadığını tespit etmek amacıyla görsel olarak incelenir.

Dokсорubisin hidroklorür, sadece intravenöz uygulama olarak hazırlanmıştır.

Enjeksiyon hızı, venlerin bulunduğu yerlere ve enjekte edilecek doza bağlıdır. Ama yine de 3-5 dakikadan daha az olmamalıdır.

İlacın dokuları tahriş etmesi fazla olduğundan bu sebeple oluşabilecek extravasasyondan kaçınmak için çok dikkatli olunmalıdır.

7. REÇETELİ / REÇETESİZ SATIŞ ŞEKLİ:

Reçete ile satılır.

8. RUHSAT SAHİBİNİN Adı, Adresi, Tel - Fax No:

Adı : MED-İLAÇ San. ve Tic. AŞ.
Adres : Bankalar cad. Bokurt Han 19/4 34420 Karaköy/İstanbul
Tel : (0212) 393 14 00
Fax : (0212) 249 61 68

9. RUHSAT TARİHİ ve NO:

07.12.2005 - 118/85

10. ÜRETİCİ Adı, Adresi, Tel - Fax No:

Adı : Teva Pharmaceutical Industries Ltd. adına Pharmachemie BV.
Adres : Swensweg 5, PO 552, 2003 RN Haarlem/Hollanda
Tel : +31 23 5 147 147
Fax : +31 23 5 312 879