

DOXORUBİCİN- DABUR 10 MG / 5 ML İ.V. ENJEKTABL SOLÜSYON İÇEREN FLAKON

Steril, Apirojen

FORMÜLÜ

5 ml'lik bir flakon içeriği:	
Dokсорubisin idroklorür	10 mg
Sodyum klorür	45 mg
Disodyum edetat	1 mg
Hidroklorik asit	pH ayarı için
Sodyum hidroksit	pH ayarı için
Enjeksiyonluk su k.m.	5 ml

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Farmakodinamik özellikleri

Dokсорubisin hidroklorür, antineoplastik bir antibiyotiktir. Farmakolojik etkileri, antrasiklin ve antrasedion gruplarındaki bileşiklere benzer şekildedir. Dokсорubisinin antineoplastik etkisinin mekanizması kesin olarak ortaya konulamamıştır. Deneysel bulgulara göre, dokсорubisin baz çiftleri arasına girerek DNA ile bir bileşik oluşturur, DNA sentezini ve DNA'ya bağlı RNA sentezi inhibe eder. Dokсорubisin, hücre içinde serbest radikal oluşumuna neden olur ve bu radikaller de DNA zincirinde kırıklar oluşturarak mitozu engelleyebilirler. Antrasiklinler ayrıca bakır, çinko ve demir gibi çeşitli metallerle bağlanma ve şelasyon (kompleks oluşturma) yeteneklerine de sahiptir. Meydana gelen şelatlardan (komplekslerden) bazılarının sitotoksik olduğu düşünülmektedir. Dokсорubisin ayrıca protein sentezini de inhibe eder. İnterfaz da dahil hücre siklusunda etkindir.

Farmakokinetik özellikleri

Emilim : Dokсорubisin oral yoldan alındığında emilimi çok azdır (< % 50).

Dağılım : İ.V. uygulamadan sonra, dokсорubisin plazma ve dokulara geniş ölçüde dağılır. İ.V. uygulamadan 30 saniye sonra dokсорubisin, karaciğer, akciğer, kalp ve böbreklerde bulunur. Dokсорubisin, kan-beyin engelini geçmez veya beyin omurilik sıvısında ölçülebilir düzeye ulaşmaz.

Metabolizma : Dokсорubisin veya metabolitlerinin plazma konsantrasyonları trifazik bir azalma gösterirler. İlk fazda, olasılıkla karaciğerden ilk geçiş etkisiyle hızla metabolize olur; önce aktif metaboliti dokсорubisinol, sonra aktif olmayan aglikonlar, konjuge sülfatlar ve glukuronidler oluşur. İlk dokсорubisin yarılanma ömrü 10 dakikadır ve bunu ikinci 1-3 saatlik (metabolitleri için 3-3.5 saat) yarılanma ömrü takip eder. Terminal yarılanma ömrü dokсорubisin için toplam ilaç eğri altında kalan alanın (AUC'nin) % 70'i kadarına tekabül eder ve erkekte 54 saat, kadında 35 saat kadardır.

Atılım : Dokсорubisinin % 40-50'si değişmeden feçesle, % 3-10 kadarı idrarla metabolitleri şeklinde atılır. Enjeksiyon sonrası ilk 24-48 saat içinde atılan ilacın büyük kısmı dokсорubisin ve dokсорubisinol şeklindedir. 48 saatten sonra ise başlıca sülfatlar veya glukuronidler olarak atılır.

ENDİKASYONLARI

Dokсорubisin, geniş bir antineoplastik aktivite spektrumuna sahiptir. Akut lenfoblastik ve akut miyeloblastik lösemiler, hem Hodgkin hem de non-Hodgkin tipte malign lenfomalar, meme, akciğer, mesane, tiroid kanserleri yanında, over karsinomları, kemik ve yumuşak doku sarkomaları, nöroblastom, Wilms tümörü gibi pek çok neoplastik durumda başarı ile gerileme sağlamaktadır. Ayrıca ilacın, endometriyum, testis, prostat, serviks ve mide karsinomalarında da etkin olduğu gösterilmiştir.

KONTRENDİKASYONLARI

- Hidroksibenzoat, dokсорubisin veya formül içindeki diğer herhangi bir maddeye aşırı duyarlılık gösteren kimselerde kullanılmamalıdır.
- Daha önce verilmiş kemoterapi veya radyoterapiye bağlı belirgin kemik iliği depresyonu olan hastalarda ve kümülatif dozda antrasiklin tedavisi almış hastalarda Doxorubicin-DABUR tedavisi uygulanmamalıdır.
- Yayınlanmış verilerde, kalp hastalığı olan hastalarda önerilen kümülatif limitten daha düşük dozlarda da kardiyotoksikite oluşturduğu bildirilmiştir. Bu nedenle bu hastalarda Doxorubicin-DABUR tedavisi uygulanmamalıdır.

UYARILAR / ÖNLEMLER

Doxorubicin-DABUR sitotoksik bir antikanser ilaç olduğundan, kullanım ve atılımı sırasında bu tür ilaçlar için önerilen işlemler takip edilmelidir. Yalnız intravenöz olarak uygulanır.

İlaç nedeniyle oluşabilecek kardiyak toksisiteyi engellemek için özel önlemler alınmalıdır. Doxorubicin-DABUR'un kümülatif dozu, aralıklı uygulamalarla 550 mg/m² ile sınırlandırılmalıdır. Önceden veya beraberinde daunorubisin, siklofosfamid ile tedavi edilen veya kardiyak radyasyon tedavisi gören hastalarda toplam doz 400 mg/m²'yi aşmamalıdır. Hipertansiyon yada herhangi bir bilinen kalp hastalığı varsa, Doxorubicin-DABUR daha düşük dozlarda klinik olarak belirgin kalp rahatsızlığının ortaya çıkmasına neden olabilir. Kardiyak radyasyon da kalbin antrasiklinlere duyarlılığını artırır. Dokсорubisin ile kardiyak toksisite gelişme riski doruk ilaç düzeyinin bir fonksiyonu olduğundan, bolus tarzında ilaç uygulanması yerine haftalık dozlarla veya uzatılmış enfüzyonlarla uygulama, kardiyak toksisite insidansını anlamlı şekilde azaltır.

Her bir hastaya uygulanacak toplam Doxorubicin-DABUR dozu hesaplanırken, benzer yada ilişkili ilaçlarla önceden yapılan yada birlikte yapılacak tedavileri de dikkate almak gerekir. Konjestif kalp yetmezliği / kardiyomiyopati, Doxorubicin-DABUR uygulamasının sonlandırılmasından haftalar sonra ortaya çıkabilir. Hastalığın dijital, diüretikler, tuz kısıtlaması ve yatak istirahati ile etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için erken tanı önemlidir.

Kemik iliği depresyonu sıklığı fazla olduğundan sürekli hematolojik takip gereklidir. Önerilen dozlarda, lökopeni genellikle geçici olup, tedaviye başladıktan sonra 10-14. günlerde en yüksek değere ulaşır ve genellikle 21. günde düzelir. Dokсорubisinin uygun dozlarda tedavisi sırasında lökosit sayıları 1000 hücre /mm³'e kadar düşebilir. Eritrosit ve trombosit sayıları da takip edilmelidir. Hematolojik toksisite nedeniyle dokсорubisin tedavisinde doz azatılması, tedaviye ara verilmesi veya tedavinin geciktirilmesi gerekebilir. Ciddi miyelosupresyonun sürekli olması süperenfeksiyon veya hemorajiyeye neden olabilir.

Doxorubicin-DABUR, diğer antikanser ilaçların toksisite olasılığını arttırabilir. Siklofosfamide bağlı hemorajik sistit alevlenmesini ve 6-merkaptopurinin hepatotoksitesini arttırdığı bildirilmiştir.

Doxorubicin-DABUR uygulaması ile birlikte radyasyona bağlı miyokard, mukoza, cilt ve karaciğer toksisitesinin arttığı bildirilmiştir.

Heparin ile karıştırılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliğinde, önerilen dozlarda Doxorubicin-DABUR uygulamasına bağlı toksisite olasılığı yükselmektedir, bu nedenle bireysel doz ayarlaması yapılmadan önce karaciğer fonksiyonların değerlendirilmesi önerilmektedir.

Doxorubicin-DABUR'un intravenöz uygulaması sırasında ekstrevasyon oluşursa (eşlik eden yanma veya sızlama olsa da olmasa da), enjeksiyon veya enfüzyon hemen kesilmeli ve başka bir ven kullanılarak tedaviye devam edilmelidir.

Doxorubicin-DABUR uygulandıktan 1-2 gün sonra idrar renginin kırmızıya boyanmasına neden olur ve hastalara aktif tedavi sırasında bu bulgunun oluşabileceği belirtilmelidir.

Gebelik ve Emzirme Döneminde kullanımı

Gebelik kategorisi D'dir. Doksorubisinin gebelikte güvenli kullanımı kanıtlanmamıştır.

Bu nedenle, gebe kadınlarda fötusa potansiyel zararları düşünülerek yararlı etkileri dikkatle değerlendirilmelidir.

Kısıtlı veriler, doksorubisinin süte geçtiği ve sıklıkla plazmadan daha yüksek konsantrasyonda bulunduğunu gösterilmiştir, bu nedenle Doxorubicin-DABUR tedavisi alan hastalar emzirmemelidir.

YAN ETKİLER / ADVERS ETKİLER

Hematolojik:

İlaç, kemik iliğinin hematopoetik fonksiyonunu inhibe ederek, trombosit ve lökositlerin azalmasına neden olur. İlaç uygulandıktan 10-15 gün sonra lökopeni en yüksek düzeydedir. Kan sayımlarının düzelmesi uygulamadan 21 gün sonra oluşur.

Kardiyak toksisite:

Doksorubisin ve diğer antrasiklinlerin etkisiyle oluşan kardiyak toksisite, patoloji ve mekanizma açısından farklıdır. Bazı hastalarda, tümör ilaca hala duyarlı iken, kardiyak toksisite gelişebilir. Ek olarak, bazı tedavi protokollerinde kardiyak toksisitenin yaygın olduğu bildirilmiştir. Çocukların, bu ilacın kardiyak toksisitesine daha duyarlı olduğu gözlemlenmiştir.

Doksorubisinin kardiyotoksitesini üç şekilde ortaya çıkabilir:

Akut Etkiler: Altta yatan bir kalp rahatsızlığı olmadığı durumlarda, klinik önemi olmayan atriyal ve ventriküler disritmilere neden olur. Bu etki genellikle uygulama sırasında veya hemen sonraki saatlerde oluşur.

Subakut Etkiler: Uygulamadan sonraki günlerde veya haftalarda toksik miyokardit veya perikardit - miyokardit sendromu (taşikardi, kalp yetmezliği ve perikardit) şeklinde ortaya çıkar.

Kronik Etkiler: Bu etkiler, uygulamadan haftalar veya aylar sonra ortaya çıkar. Kümülatif doza bağlı olarak miyokard hücresi hasarı sonucunda konjestif kalp yetmezliği gelişebilir. Kronik toksisite sonucu, geriye dönüşümsüz, fatal kalp yetersizliği ile sonuçlanabilen kardiyomiyopati oluşabilir. Kardiyomiyopati oluşumu, kümülatif dozla ilintilidir ve 550 mg/m²'yi aşan dozlarda %10 oranında ortaya çıkar.

Deri:

Vakaların çoğunda geri dönüşümü olabilen, tam saç dökülmesi oluşur. Başlıca çocuklarda olmak üzere, tırnak diplerinde ve deri kıvrımlarında hiperpigmentasyon ve cilt kırıksıklıkları da bildirilmiştir.

Gastrointestinal:

Sıklıkla akut bulantı ve kusma oluşur ve şiddetli olabilir. Antiemetik tedavi bu konuda yararlı olabilir. Uygulamadan 5-10 gün sonra mukozit (stomatit ve özofajit) oluşabilir. Bu etki ülserasyona neden olabilecek kadar şiddetli olabilir ve enfeksiyonlara yol açabilir. Ardarda 3 gün doksorubisin uygulandığı takdirde sık sık ve ciddi mukozit oluşur. Bazen anoreksi ve diyare bildirilmiştir.

Vasküler:

Tekrarlayan uygulamalarda aynı ven kullanıldığında ve özellikle küçük venler kullanıldığında fleboskleroz (ven duvarlarının sertleşmesi) bildirilmiştir. Enjeksiyon hızla verirse yüzde ani kızarıklık oluşabilir.

Genitoüriner :

İdrar renginin değişmesi, hafif dizüri, idrar sıklığı, hematüri, mesane spazmları.

Radyasyon tekrarı:

Dokсорubisin ile yapılan birçok çalışmada, hastaların neoplastik hastalıklar nedeniyle daha önce radyasyon tedavisi aldığı bildirilmiştir. Gözlenen reaksiyonlar tipik olarak dokсорubisin uygulanmasından 4-7 gün sonra ortaya çıkar. Bu reaksiyonların tedavisinde topikal kortikosteroid ve soğuk uygulaması en iyi sonucu vermektedir.

Lokal Etkiler:

Eğer dokсорubisin uygulaması sırasında ekstrevasasyon (sızıntı) olursa şiddetli selülit, vezikasyon ve doku nekrozu oluşabilir. Priferik venden haftalık bölünmüş terapi yada subkutan yerleştirilmiş girişi olan dış pompalarla sürekli enfüzyon kullanımı ile damar dışına çıkma olasılığı artmaktadır. Uzun süreli enfüzyon ya da sık enjeksiyon şemaları gerektiğinde, mümkünse tünelli kateterlerin kullanılması önerilir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Bazen ateş, titreme ve ürtiker bildirilmiştir. Anafilaksi oluşabilir.

Diğerleri:

Ender olarak konjunktivit ve göz yaşarması oluşabilir.

BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ VE DİĞER ETKİLEŞMELER

Artan etki / toksisite : Alopurinol, dokсорubisinin antitümör aktivitesini arttırabilir. Siklosporin, dokсорubisin düzeylerini arttırarak hematolojik toksisitenin artmasına, koma veya nöbetlere neden olabilir. Siklofosamid, miyokard hücrelerinde hasar oluşturarak dokсорubisinin kardiyak toksisitesini arttırır. Merkaptopurin, dokсорubisin toksisitesinin arttırır. Streptozosin, lökopeni ve trombositopeniyi çok arttırır. Verapamil, P-glikoprotein pompasını önlemek suretiyle dokсорubisinin hücrede dağılımını etkileyerek hücre toksisitesinde artışa neden olur. Paklitaksel, dokсорubisinden önce verildiğinde dokсорubisin klirensini azaltır ve toksisiteyi arttırır. Yüksek dozda progesteron, toksisiteyi (nötropeni ve trombositopeni) arttırır.

Azalan etki : Dokсорubisin, digoksin ve fenitoinin plazma düzeylerini ve etkisini azaltabilir. Fenobarbital, dokсорubisinin atılımını arttırır. Dokсорubisin, zidovudin antiviral aktivitesini azaltabilir.

Nutrasötik / Herb Etkileşmeleri : Sarı kantaron (St John's wort) dokсорubisin düzeyini azaltabilir. Östrojene bağlı tümörlerde tahta biti otu (black cohosh) ve melek otu (dong quai) alınmamalıdır.

Geçimsizlikleri

Dokсорubisin heparin ve 5-fluorourasil ile uyumsuzdur ve karıştırılmamalıdır. Karıştırıldığı takdirde çökelti oluşturur. Ayrıca kombinasyon kemoterapi rejimlerinde dokсорubisin diğer sitotoksik ilaçlarla aynı flakonda ya da aynı enjektörde karıştırılmamalıdır.

KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU

En sık kullanılan doz şeması, her üç haftada bir 60-75 mg/m² lik miktarın tek dozda intravenöz enjeksiyon uygulanmasıdır. Daha az sıklıkla kalp yetersizliği oluşturduğu bildirilen alternatif doz şeması, haftada 20 mg/m² dozdur. 3-4 haftada bir, 3 gün süreyle, günde 20-30 mg/m² olarak ta kullanılmaktadır. Doz, ileri yaşa bağlı kemik iliği yetersizliği, tedavi öncesi mevcut olan veya neoplastik kemik iliği infiltrasyonuna bağlı kemik iliği yetersizliği olan hastalarda azaltılmalıdır. Eğer serum bilirübin seviyesi yüksek ise, Doxorubicin-DABUR dozu aşağıdaki şekilde azaltılmalıdır: Serum bilirübini 12-30 p.g/ml ise % 50, 30 p.g/ml ve üzerinde ise % 75 azaltılmalıdır.

İntravenöz yolla uygulanan Doxorubicin-DABUR'un toplam dozu 550 mg/m²yi aşmamalıdır. Göğüs bölgesine radyoterapi yapılmış veya başka kardiyotoksik ilaç tedavisi alan hastalar için, toplam dozun 450 mg/m²' de sınırlandırılması önerilmektedir.

Doxorubicin-DABUR'un kullanıma hazır çözelti olma avantajı vardır. Doxorubicin- DABUR'un intravenöz uygulaması sırasında, enfüzyon iğnesinden yeterli kan dönüşü olsa bile ekstrasvazasyon olabilir. Bu durumda yanma ve sızlanma olmayabilir. Eğer ekstrasvazasyonu gösteren herhangi bir semptomu varsa enfüzyon hemen kesilmeli ve uygulama başka bir venden yapılmalıdır.

Doxorubicin-DABUR, %0.9 sodyum klorür veya %5 dekstrozu enfüzyonu setinden yavaş-yavaş uygulanmalıdır. Serum seti kelebek bir iğne ile geniş bir vene uygulanmalıdır. Uygulama hızı damarın genişliğine ve verilecek doza bağlıdır. Öte yandan doz, 3-5 dakikadan daha kısa sürede uygulanmamalıdır.

Ven boyunca lokal eritem yada yüzde kızarma oluşması hızlı uygulamanın göstergesi olabilir. Yanma veya sızlama hissi damar dışına taşmanın göstergesi olabilir ve bu durumda enfüzyon hemen durdurulmalı ve başka bir venden verilmelidir.

Diğer kemoterapötik antineoplastik ajanlarla beraber kullanıldığı takdirde, ilaçlar aynı enjektör içinde karıştırmamalıdır.

Kullanma talimatı

Doksorubisin kuvvetli bir sitotoksik ajandır ve yalnızca preparatın güvenle kullanımı konusunda eğitilmiş profesyonel kişiler tarafından hazırlanmalı ve uygulanmalıdır. Doksorubisinin kullanımı, hazırlanması ve atılımı sırasında aşağıdaki kılavuz izlenmelidir.

Hazırlama:

1. Enjektöre yada enfüzyon setine aktarma, uygulama bölgesinde yapılmalıdır.
2. Personel uygun giysi, eldiven, maske ve göz koruyucusu ile yeterli şekilde korunmalıdır.
3. Gebe kadınlar sitotoksik ajanların hazırlanması yada kullanılması sırasında alan dışında bulunmalıdır.

Kontaminasyon:

1. Deri veya gözlerle temas halinde, etkilenen alan bol miktarda su veya serum fizyolojik ile yıkanmalıdır. Yumuşatıcı bir krem derinin geçici yanmasını gidermek için kullanılabilir. Gözler etkilenirse tıbbi yardım alınmalıdır.
2. Döküldüğü takdirde, uygulama bölgesinde mevcut bulundurulmuş bir bez yada sünger kullanılarak %1 sodyum hipoklorit çözeltisi ile silinir. Su ile iki defa yıkanır. Tüm giysiler bir plastik torbaya konur ve yakılmak üzere mühürlenir.

Atılım:

Tüm hazırlık yada uygulama esnasında kullanılan enjektörler, ambalaj malzemeleri, absorban materyeller ve kalan çözeltiler dahil tüm materyel kalın bir plastik torbaya konularak 700 °C'de yakılmalıdır.

DOZ AŞIMI VE TEDAVİSİ

Doxorubicin-DABUR'un akut doz aşımı halinde, mukozit, lökopeni ve trombositopeninin toksik etkileri artar.

Akut doz aşımının tedavisi, ileri derecede kemik iliği supresyonu olan hastaların hastaneye yatırılması, antibiyotik tedavisi ve mukozitin semptomatik tedavisi şeklinde yapılır.

SAKLAMA KOŞULLARI

2 oC - 8 oC'de buzdolabında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI

Doxorubicin-DABUR 10 mg/5 ml İ.V. Enjektabl Solüsyon içeren 1 flakonluk ambalajda.

PIYASADA MEVCUT DİĞER FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKİLLERİ

Doxorubicin-DABUR 50 mg/25 ml İ.V. Enjektabl Solüsyon içeren 1 flakonluk ambalajda.

Ruhsat Sahibi :

Farmer İlaç, Tekstil Ticaret ve Sanayii A.Ş.

Fatih Sultan Mehmet Cad. Yayabey Sok. No. :9 Kat :2 Daire :3

Kavacık-Beykoz/ İstanbul

Tel: (0216) 537 03 43

Faks : 0216) 322 36 56

Ruhsat Numarası: 06.11.2006-121/3

Üretici :

Fresenius Kabi Oncology Limited

Distt. Solan - Hindistan

Reçete ile satılır.