

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение I	
Към Рег. №	20100383
Разрешение №	BG/MA/MP-44238
Оборение №	16-01-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Доксорубицин Акорд 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
 Doxorubicin Accord 2 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа 2 mg доксорубицинов хидрохлорид (*doxorubicin hydrochloride*)

- Всеки 5 ml флакон съдържа 10 mg доксорубицинов хидрохлорид.
- Всеки 10 ml флакон съдържа 20 mg доксорубицинов хидрохлорид
- Всеки 25 ml флакон съдържа 50 mg доксорубицинов хидрохлорид
- Всеки 50 ml флакон съдържа 100 mg доксорубицинов хидрохлорид
- Всеки 100 ml флакон съдържа 200 mg доксорубицинов хидрохлорид.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: Съдържа натрий 3,5 mg/ml (0,15 mmol)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Продуктът е бистър, червен разтвор с pH в границите между 2,5-3,5 и осмолалитет от 270 mOsm/kg до 320 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Доксорубицин е показан при следните неопластични заболявания,

Примерите включват:

- Дребноклетъчен белодробен карцином (SCLC)
- Рак на гърдата
- Напреднал карцином на яйчника
- Интравезикално приложение при карцином на пикочния мехур
- Неадювантно и адювантно лечение на остеосарком
- Напреднал сарком на меките тъкани при възрастни
- Сарком на Юинг
- Болест на Ходжкин
- Неходжкинов лимфом
- Остра лимфобластна левкемия
- Остра миелобластна левкемия
- Напреднала мултиплен миелом
- Напреднал или рецидивиращ карцином на ендометриума
- Тумор на Вилмс
- Напреднал папиларен/фоликуларен карцином на щитовидната жлеза
- Анапластичен карцином на щитовидната жлеза
- Напреднал невробластом



Доксорубицин често се използва в схемите за комбинирана химиотерапия с други цитотоксични лекарства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Инжекционният разтвор на доксорубицин инжекция трябва да се прилага само надзора на квалифициран лекар със значителен опит в лечението с цитотоксични продукти. Също така пациентите трябва да се проследяват внимателно и често по време на лечението (вж. точка 4.4).

Поради риска от честа смъртоносна кардиомиопатия, рисковете и ползите за отделния пациент трябва да се преценяват преди всяко приложение.

Доксорубицин се прилага интравенозно и интравезикално и не трябва да се прилага перорално, подкожно, мускулно или интратекално. Доксорубицин може да се прилага интравенозно като бавна болусна инжекция за няколко минути, като кратка инфузия с продължителност до един час или като продължителна инфузия до 96 часа.

Разтворът се прилага чрез вливане посредством свободно течаща система на инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%) от 2 до 15 минути. Тази техника свежда до минимум риска от тромбофлебит или перивенозна екстравазация, които могат да доведат до тежък локален целулит, везикация и некроза на тъканите. Директното интравенозно инжектиране не се препоръчва, поради риска от екстравазация, която може да се получи дори при адекватно връщане на кръвта при аспирация с игла.

Интравенозно приложение:

Дозата на доксорубицин зависи от схемата на дозиране, общото състояние и предишното лечение на пациента. Графикът на дозиране на доксорубицинов хидрохлорид може да варира в зависимост от показанието (солидни тумори или остра левкемия) и от специфичната схема на лечение (като монотерапия или в комбинация с други цитотоксични продукти, или като част от мултидисциплинарни процедури, които включват комбинация от химиотерапия, хирургична процедура и лъчетерапия, и хормонално лечение).

Монотерапия

Обикновено дозировката се изчислява съобразно телесната повърхност (mg/m^2). На тази база, когато доксорубицин се използва като монотерапия, се препоръчва доза от 60 - 75 mg/m^2 телесна повърхност на всеки три седмици.

Комбинирана схема

Когато доксорубициновият хидрохлорид се прилага в комбинация с други противотуморни продукти с припокриваща се токсичност, като високодозиран i.v. циклофосфамид или сродни антрациклинови съединения, като даунорубицин, идарубицин и/или епирубицин, дозата на доксорубицин трябва да се намали до 30-60 mg/m^2 на всеки 3 - 4 седмици.

При пациенти, на които не може да бъде приложена пълната доза (напр. в случай на имуносупресия, старческа възраст), алтернативната доза е 15-20 mg/m^2 телесна повърхност на седмица.

Интравезикално приложение:

Доксорубицин може да се прилага чрез интравезикална инстилация за лечение на повърхностен карцином на пикочния мехур или за профилактика на туморен рецидив след трансуретрална резекция (TUR) при рискови пациенти. Препоръчителната доза доксорубицинов хидрохлорид за локално интравезикално лечение на повърхностни тумори на пикочния мехур, е инстилация на 30-50 mg в 25-50 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Оптималната концентрация е около 1 mg/ml. Разтворът трябва да престой в



пикочния мехур в продължение на 1 до 2 часа. През това време пациентът трябва да се обръща на 90° на всеки 15 минути. Пациентът не трябва да пие течности 12 часа преди лечението, за да се избегне нежелано разреждане с урина (по този начин образуването на урина трябва да намалее до около 50 ml/час). Инстилицията може да се повтори през интервал от 1 седмица до 1 месец, в зависимост от това дали лечението е терапевтично или профилактично.

Пациенти с нарушена чернодробна функция

Тъй като доксорубициновият хидрохлорид се екскретира главно чрез черния дроб и жлъчката, елиминирането на лекарствения продукт може да бъде понижено при пациенти с нарушена чернодробна функция или обструкция на жлъчния поток и това може да причини тежки вторични последици.

Общите препоръки за корекция на дозата при пациенти с нарушена чернодробна функция са въз основа на концентрацията на серумния билирубин:

Серумен билирубин	Препоръчителна доза
20-50 micro mol/L	½ нормална доза
> 50 micro mol/L	¼ нормална доза

Доксорубин е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Пациенти с нарушена бъбречна функция

На пациенти с бъбречна недостатъчност (GFR < 10 ml/min), трябва да се прилага 75% от планираната доза.

С цел да се избегне кардиомиопатия, е препоръчително общата кумулативна доза доксорубин до края на живота (включително сродни лекарства, като даунорубин) да не надвишава 450-550 mg/m² телесна повърхност. Ако пациент със съпътстващо сърдечно-съдово заболяване е подложен на лъчетерапия на сърцето и/или медиастиума, преди лечение с алкилиращи агенти, както и високо рискови пациенти (с артериална хипертония от > 5 години, с предшестващо коронарно увреждане, увредени сърдечни клапи или миокард, на възраст над 70 години), не трябва да се надвишава максималната обща доза от 400 mg/m² телесна повърхност и сърдечната функция на тези пациенти трябва да се наблюдава (вж. точка 4.4).

Дозирание при деца

Може да има нужда дозировката при деца да бъде намалена, моля, направете справка в протоколите за лечение и специализираната литература.

Пациенти със затлъстяване

За пациенти със затлъстяване може да се наложи да се обмисли намаляване на началната доза или по-дълъг интервал на дозирание (вж. точка 4.4)

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество доксорубицинов хидрохлорид или към някое от помощните вещества.

Противопоказания за интравенозно приложение:

- Свръхчувствителност към антрацендиони или други антрациклини
- Изразена персистираща миелосупресия и/или тежък стоматит, предизвикани от предишно лечение с други цитотоксични продукти и/или облъчване



- Предишно лечение с максимални кумулативни дози доксорубицин и/или други антрациклини (напр. даунорубицин, епирубицин, идарубицин) и антрацендиони (вж. точка 4.4)
- Генерализирана инфекция
- Тежко увредена чернодробна функция
- Тежка аритмия, сърдечна недостатъчност, предишен инфаркт на миокарда, остро възпалително сърдечно заболяване
- Хеморагична диатеза
- Кърмене (вж. точка 4.6)

Противопоказания за интравезикално приложение:

- Инвазивни тумори, които пенетрират в пикочния мехур (повече от T1)
- Възпаление на пикочния мехур
- Хематурия
- Трудно поставяне на уринарен катетър (напр. при големи интравезикални тумори)
- Кърмене (вж. точка 4.6)
- Инфекции на пикочните пътища

Доксорубицин не може да се прилага по време на бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инжекционният разтвор на доксорубицин трябва да се прилага само под надзора на квалифициран лекар с опит в лечението с цитостатици за i.v. или интравезикално приложение. Доксорубициновият хидрохлорид може да засили токсичността на други противоракови лечения. Трябва да се осъществи внимателен контрол на вероятните клинични усложнения, особено при пациенти в старческа възраст, при пациенти с анамнеза на сърдечна недостатъчност или супресия на костния мозък, или пациенти, които преди това са били лекувани с антрациклини или с облъчване на медиастинума.

Първоначалното лечение с доксорубицин изисква непосредствено наблюдение на пациента и обширно лабораторно контролиране. Ето защо може да се препоръча хоспитализиране на пациента, поне през първата фаза на лечението. Доксорубицин може да причини безплодие за времето на приложение на лекарството.

Пациентите трябва да се възстановят от проявите на остра токсичност (като стоматит, неутропения, тромбоцитопения и общи инфекции) от предшестващо лечение с цитостатици преди започването на лечението с доксорубицин.

Преди или по време на лечението с доксорубицин се препоръчват следните контролни прегледи (честотата им ще зависи от общото състояние, дозата и съпътстващото лечение):

- рентгенография на белите дробове и гръдния кош и ЕКГ;
- редовено проследяване на сърдечната функция (ФИ на лявата камера, напр. от ЕКГ, ЕхоЕКГ или от MUGA сканиране);
- всекидневен преглед на устната кухина и фаринкса за изменения на лигавицата;
- кръвни изследвания: хематокрит, тромбоцити, диференциално броене на левкоцити, SGPT, SGOT, LDH, билирубин, пикочна киселина.

Контрол на лечението

Преди започване на лечението се препоръчва да се изследва функцията на черния дроб, чрез използване на стандартни тестове като AST, ALT, ALP и билирубин, както и бъбречната функция (вж. точка 4.4).



Контрол на лявата вентрикуларна функция

За да се оптимизира сърдечното състояние на пациента трябва да се направи анализ на ФИ на лявата камера (LVEF), с ехография или сцинтиграфия на сърцето. Този контрол трябва да се направи преди започването на лечението и след всяка акумулирана доза от приблизително 100 mg/m^2 (вж. точка 4.4).

Сърдечна функция

Кардиотоксичността е един от рисковете на лечението с антрациклини, който може да се прояви рано (остра) или късно (отложена токсичност).

Ранни (т.е. остри) събития: Ранната кардиотоксичност, вследствие прилагане на доксорубицин, се проявява главно със синусова тахикардия и/или отклонения в електрокардиограмата като неспецифични промени в ST-T вълната. Съобщава се също и за тахиаритмии, включително преждевременни камерни съкращения и камерна тахикардия, брадикардия, както и атриовентрикуларен и бедрен блок. Тези симптоми обикновено показват остра преходна токсичност. Тези ефекти обикновено не предсказват последващо развитие на забавена кардиотоксичност и като цяло не се вземат под внимание за прекратяването на лечението с доксорубицин. Намалването на височината и разширяването на QRS-комплекса извън нормалните граници може да показват кардиомиопатия, причинена от доксорубицинов хидрохлорид. Като правило при пациенти с нормалната базова стойност на левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) ($=50\%$), 10% намалване на абсолютната стойност или падане под праговата стойност от 50% показва сърдечна дисфункция и при такава ситуация лечението с доксорубицинов хидрохлорид трябва внимателно да се обмисли.

Късни (т.е. отложени) събития: Отложената кардиотоксичност обикновено се развива късно в хода на лечението с доксорубицин или в рамките на 2 до 3 месеца след прекратяването му, но са съобщени и по-късни събития, няколко месеца до години след приключването на лечението. Отложената кардиомиопатия се манифестира с намалена левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) и/или белези и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност (CHF), като диспнея, белодробен оток, застойни отоци, кардиомегалия и хепатомегалия, олигурия, асцит, плеврален излив и галопен ритъм. Съобщени са и подостри ефекти, например перикардит/миокардит. Животозастрашаващата CHF е най-тежката форма на индуцирана от антрациклините кардиомиопатия и представлява дозолимитираща токсичност за кумулативната доза на лекарството.

Преди пациентите да бъдат подложени на лечение с доксорубицин, трябва да бъде оценено състоянието на сърдечната им функция, която трябва да бъде мониторирана по време на лечението с цел да се минимизира риска от поява на тежко сърдечно увреждане. Рискът може да бъде намален чрез постоянно мониториране на LVEF по време на лечението и незабавно преустановяване на приложението на доксорубицин при първите признаци на увредена сърдечна функция. Подходящият количествен метод за многократно оценяване на сърдечната функция (оценка на LVEF) включва многоканална радионуклидна ангиография (MUGA) или ехокардиография (ЕхоКГ). Препоръчва се базисна оценка на сърдечната функция с ЕКГ и MUGA или ехокардиография, особено при пациенти с рискови фактори за повишена кардиотоксичност. Трябва да се извършват многократни MUGA или ехокардиографски оценки на LVEF, особено при прилагане на по-високи кумулативни дози антрациклини. През целия период на проследяване трябва да се използва една и съща техника за оценка.

Вероятността за развитие на застойна сърдечна недостатъчност е оценена на около 1% до 2% при кумулативна доза от 300 mg/m^2 и бавно нараства при достигане на обща кумулативната доза от $450\text{-}550 \text{ mg/m}^2$. След това рискът от развитие на застойна сърдечна недостатъчност рязко нараства и се препоръчва да не се надхвърля максимална кумулативна доза от 550 mg/m^2 . Ако пациентът има други потенциални рискови фактори за кардиотоксичност (анамнеза за сърдечносъдови заболявания, предшестващо лечение с други антрациклини или антрацендиони, предшестваща или съпътстваща лъчетерапия на медиастинума, перикардната



област, и съпътстващо използване на лекарствени продукти със способност да потискат сърдечния контрактилитет, включително циклофосфамид и 5-флуорурацил), кардиотоксичността с доксорубин може да се появи при по-ниски кумулативни дози и сърдечната функция трябва внимателно да се наблюдава.

Деца и юношите са изложени на повишен риск от развитие на късна кардиотоксичност след приложение на доксорубин. Жените могат да бъдат с по-висок риск, отколкото мъжете. За да се проследи този ефект се препоръчват периодични последващи изследвания на сърдечната функция.

Възможно е токсичността на доксорубин и други антрациклини или антрацендиони да е адитивна.

Чернодробна функция

Основният път на елиминиране на доксорубин е хепатобилиарната система. Общият серумен билирубин трябва да бъде оценяван преди и по време на лечението с доксорубин. При пациенти с повишени нива на билирубин, клирънсът на лекарството може да е забавен и да е налице повишена обща токсичност. При тези пациенти се препоръчват по-ниски дози (вж. раздел 4.2). Пациенти с тежко увреждане на черния дроб не трябва да бъдат лекувани с доксорубин (вж. точка 4.3).

Хематологична токсичност

Доксорубин може да предизвика миелосупресия (вж. точка 4.8). Хематологичните показатели трябва да бъдат проверени преди и по време на всеки цикъл на лечение с доксорубин, включително диференциално броене на левкоцити. Дозозависимата, обратима левкопения и/или гранулоцитопения (неутропения) са основните прояви на индуцираната от доксорубин хематологична токсичност и това е най-честата остра токсичност, лимитираща дозата на лекарството. Левкопенията и неутропенията обикновено достигат най-ниски стойности между ден 10 и ден 14 след приложението на лекарството; в повечето случаи броят на левкоцитите/неутрофилите се възстановява до нормални стойности до ден 21. Ако кръвните показатели не се нормализират, трябва да се обмисли намаляване на дозата или увеличаване на интервала на дозиране. Могат да се появят също и тромбоцитопения и анемия. Клиничните последици на тежката миелосупресия включват висока температура, инфекции, сепсис/септицемия, септичен шок, хеморагия, тъканна хипоксия или смърт.

Вторична левкемия

Вторичната левкемия със или без предлевкемична фаза, се съобщава при пациенти, лекувани с антрациклини (включително доксорубин). Вторичната левкемия се среща по-често, когато антрациклините се комбинират с ДНК-увреждащи антинеопластични продукти, при пациенти с тежка предшествваща терапия с цитостатици или когато дозите на антрациклините са повишени рязко. Тези левкемии могат да имат латентен период от 1 до 3 години.

Интравезикално приложение

Интравезикалното приложение на доксорубин може да предизвика симптоми на химичен цистит (напр. дизурия, полиурия, никтурия, странгурия, хематурия, некроза на стената на пикочния мехур). Необходимо е специално внимание при проблеми с катетризацията (напр. обструкция на уретрата в резултат на инвазия на интравезикален тумор). Интравезикалното приложение е противопоказано при тумори, които са пенетрирали в пикочния мехур (повече от T1).

Интравезикалният път на въвеждане не трябва да се предприема при пациенти с инвазивни тумори, които са пенетрирали в стената на пикочния мехур, с инфекции на пикочните пътища или възпалителни заболявания на пикочния мехур.



Контрол на серумната концентрация на пикочната киселина:

По време на лечението може да се повиши серумната концентрация на пикочната киселина. В случай на хиперурикемия трябва да започне антихиперуриемично лечение.

При пациенти с тежко увредена бъбречна функция може да са необходими понижения на дозата (вж. точка 4.2).

Гастроинтестинални ефекти

Препоръчва се антиеметична профилактика.

Забележка: Доксорубицин не трябва да се използва при наличие на възпаления, язви или диария.

Екстравазация

Перивенозното неправилно инжектиране причинява локална некроза и тромбофлебит. Усещането за парене в областта на поставяне на инфузионната игла е показателно за перивенозно приложение. Ако се появи екстравазация, инфузията или инжектирането трябва незабавно да се прекратят; иглата трябва да се остави на място за кратко време и след това да се отстрани след бързо аспириране. В случай на екстравазация, започнете интравенозна инфузия на дексразоксан не по-късно от 6 часа след екстравазацията (вж. Кратката характеристика на продукта на дексразоксан за дозиране и допълнителна информация). Ако дексразоксан е противопоказан, се препоръчва да се приложи 99% диметилсулфоксид (DMSO) локално на зона, която е два пъти размера на засегнатата зона (4 капки на 10 cm² телесна повърхност) и да се повтаря три пъти на ден за период не по-малък от 14 дни. Ако е необходимо, трябва да се обмисли дебридман. Поради антагонистичния механизъм, зоната трябва да се охлади след прилагането на DMSO (вазоконстрикция срещу вазодилатация), напр. за да се намали болката. Не използвайте DMSO при пациенти, които приемат дексразоксан за лечение на екстравазация, причинена от антрациклини. Други мерки са третиран спорно в медицинската литература и нямат определена стойност.

Лъчетерапия

Съобщена е също токсичност, причинена от облъчване (миокард, мукоза, кожа и черен дроб). Специална предпазливост е задължителна за пациенти, които са били подложени на предварителна лъчетерапия, на които се провежда едновременна лъчетерапия или планират лъчетерапия. При такива пациенти има специален риск от локални реакции в облъчваната зона („recall“ феномен), ако се използва доксорубицинов хидрохлорид. В тази връзка се съобщава за тежка, понякога смъртоносна хепатотоксичност (увреждане на черния дроб). Предшестващото облъчване на медиастинума води до повишаване на кардиотоксичността на доксорубицин. Кумулативната доза от 400 mg/m² не трябва да се надвишава, особено в този случай.

Безплодие

Доксорубицин може да има генотоксични ефекти. Доксорубицин може да причини безплодие по време на приложението на лекарството. При жените доксорубицин може да причини аменорея. Въпреки че овулацията и менструацията се възстановяват след прекратяване на терапията, може да се появи преждевременна менопауза. Жените не трябва да забременяват по време на и до 6 месеца след лечението.

Доксорубицин е мутагенен и може да предизвика хромозомно увреждане на човешките сперматозоиди. Олигоспермията или азооспермията може да са постоянни; въпреки това в някои случаи е съобщено за възстановяване на нормалните нива на сперма. Това може да се случи няколко години след края на лечението. Мъжете, които са подложени на лечение с доксорубицин, трябва да използват ефективни контрацептивни мерки. Също така те се съветват да не създават дете по време на и до 6 месеца след лечението и да потърсят съвет за съхраняване на сперма преди лечението, тъй като има вероятност лечението с доксорубицин да увреди необратимо фертилитета.



Противоракови лечения:

Доксорубин може да потенцира токсичността на други противоракови лечения. Съобщени са екзацербация на хеморагичен цистит, причинен от циклофосфамид и засилена хепатотоксичност на 6-меркаптопурин. Както при други цитотоксични продукти, при употребата на доксорубин се съобщава за едновременно настъпили тромбоза и тромбоемболични явления, включително белодробен емболизъм (в някои случаи фатален) (вж. точка 4.8).

Ваксини:

Този лекарствен продукт обикновено не се препоръчва в комбинация с живи, атенюирани ваксини. Контактът с лица, които наскоро са били ваксинирани срещу полиомиелит, трябва да се избягва. Приложението на живи или живи атенюирани ваксини при пациенти, имунокомпрометирани от химиотерапевтични продукти, включително доксорубин, може да доведе до сериозни или фатални инфекции. Убити или инактивирани ваксини могат да се прилагат, но отговорът към тях може да бъде намален.

Други:

Системният клирънс на доксорубин е намален при пациенти със затлъстяване (т.е. >130% от нормалната телесна маса) (вж. точка 4.2).

Синдром на туморен лизис:

Доксорубин може да индуцира хиперурикемия, като следствие от усиления пуринов катаболизъм, който съпътства лекарствено индуцирания бърз лизис на неопластичните клетки (синдром на туморен лизис) (вж. точка 4.8). След първоначалното лечение нивата на пикочна киселина, натрий, калий, калций, фосфор и креатин в кръвта трябва да бъдат проследявани. Хидратацията, алкализизирането на урината и профилактиката на хиперурикемията с алопуринол могат да сведат до минимум потенциалните усложнения на синдрома на туморен лизис.

Наличието на жилещо или парещо усещане на мястото на приложение може да означава лека степен на екстравазация. Ако има подозрения или при настъпване на екстравазация, инжектирането трябва да се прекрати и да започне отначало в друг кръвоносен съд. Охлаждането на зоната в продължение на 24 часа може да намали дискомфорта. Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван няколко седмици. Може да се наложат хирургически мерки.

Доксорубиновият хидрохлорид може да придаде червен цвят на урината. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че това не представлява опасност за здравето.

Дозата не трябва да се повтаря при наличие или настъпване на депресия на костния мозък или букална улцерация. Последното може да бъде предшествано от парещи букални усещания и при наличието на този симптом не се препоръчва повторно приложение.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Кардиотоксичността на доксорубин се усилява от предшестващо или едновременно приложение на други антрациклини, или други потенциално кардиотоксични лекарства (напр. 5-флуороурацил, циклофосфамид или паклитаксел), или от продукти, които влияят върху сърдечната функция (като калциеви антагонисти). Когато доксорубин се използва заедно с гореспоменатите лекарствени продукти, сърдечната функция трябва внимателно да се следи.

Употребата на трастузумаб в комбинация с антрациклини (като доксорубин) се свързва с висок кардиотоксичен риск. Трастузумаб и антрациклините не трябва да се използват в комбинация, освен в подходящо контролирани клинични проучвания, при които се мониторира сърдечната функция. В случаите, когато антрациклини се използват след края на лечението с трастузумаб, може да възникне повишен риск от кардиотоксичност. Под



трастузумаб е приблизително 28-38 дни и може да остане в кръвообращението за период до 27 седмици. По възможност, трябва да се осигури достатъчно дълъг интервал (до 27 седмици) между края на лечението с трастузумаб и началото на лечението с антрациклин. Задължително е внимателното проследяване на сърдечната функция.

Хепатотоксичността на доксорубицин може да се усили от друго хепатотоксично лечение (напр. 6-меркаптопурин).

Доксорубицин се метаболизира чрез цитохром P450 (CYP450) и е субстрат на Pgp транспортера. Едновременното приложение на инхибитори на CYP450 и/или Pgp може да доведе до повишени плазмени концентрации на доксорубицин и оттам до повишена токсичност. Обратно, едновременното приложение на индуктори на CYP450, като рифампицин и барбитурати, може да понижи плазмените концентрации на доксорубицин и да намали ефикасността.

Циклоспорин, който е инхибитор на CYP3A4 и Pgp, повишава AUC на доксорубицин и доксорубинол съответно с 55% и 350%. Комбинацията може да изисква корекция на дозата. Установено е, че и циметидин води до намален плазмен клирънс и повишава AUC на доксорубицин.

Паклитаксел, приложен скоро преди доксорубицин, може да намали клирънса и да повиши плазмените концентрации на доксорубицин. Някои данни показват, че взаимодействието е по-слабо изразено, когато доксорубицин се прилага преди паклитаксел.

Барбитуратите може да предизвикат ускорен плазмен клирънс на доксорубицин, а едновременното прилагане на фенитоин може да причини по-ниски плазмени нива на фенитоина.

Повишени серумни концентрации на доксорубицин са били докладвани след едновременното приложение на доксорубицин и ритонавир.

Токсичните ефекти от лечението с доксорубицин може да се засилят в комбинация с други цитостатици (напр. цитарабин, цисплатин, циклофосфамид). Във връзка с комбинирани лечения с цитарабин може да се наблюдават некрози на дебелото черво с масивен кръвоизлив и тежки инфекции.

Клозапин може да увеличи риска и сериозността на хематологичната токсичност на доксорубицин.

По време на лечението с доксорубицин може да възникне изразена нефротоксичност на амфотерицин В.

Тъй като доксорубицин бързо се метаболизира и излъчва предимно през билиарната система, при едновременно приложение с хепатотоксични химиотерапевтици (напр. меркаптопурин, метотрексат, стрептозоцин), може да се повиши токсичността на доксорубицин, вследствие на намален чернодробен клирънс на лекарствения продукт. Дозирането на доксорубицин трябва да се модифицира, ако съпътстващото лечение с хепатотоксични лекарства е задължително.

Доксорубицин е мощен лъчесенситизиращ агент и „recall“ феноменът, предизвикан от него, може да бъде животозастрашаващ. Всяко предходно, съпътстващо или последващо лечение може да повиши кардиотоксичността или хепатотоксичността на доксорубицин. Това се отнася и за съпътстващи терапии с кардиотоксични или хепатотоксични лекарства.

Доксорубицин може да причини екзацербации на хеморагичен цистит, причинен от предшестващо лечение с циклофосфамид.



Лечението с доксорубицин може да доведе до повишена серумна пикочна киселина, поради което може да се наложи коригиране на дозата на лекарствените продукти, които понижават пикочната киселина.

Доксорубицин може да намали пероралната бионаличност на дигоксин.

По време на лечението с доксорубицин, пациентите не трябва да се ваксинират активно и също трябва да избягват контакт с хора, наскоро ваксинирани срещу полиомиелит.

В клинично проучване е наблюдавано увеличаване на AUC доксорубицин с 21%, когато се прилага със сорафениб 400 mg два пъти дневно. Клиничното значение на това наблюдение не е известно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Доксорубицин е бил открит в ембрионалната тъкан (черен дроб, бъбрек, бели дробове) в концентрации, неколкосткратно по-високи, отколкото в майчината плазма, което показва, че преминава през плацентата. При проучвания на животни доксорубицин е показал ембрио-, фето- и тератогенни ефекти (вж. точка 5.3) и също е доказано силно мутагенен при теста на Еймс. Цитостатиците трябва да се прилагат по време на бременност само при изрични показания и когато ползите за майката са повече от възможните опасности за плода.

Кърмене

Има съобщения, че доксорубицин се екскретира в човешката кърма. Рискът за кърмачето не може да се изключи. Тъй като употребата на доксорубицинов хидрохлорид по време на кърмене е противопоказана, по време на лечението с доксорубицин кърменето трябва да се преустанови (вж. точка 4.3).

Фертилитет

От съображение за безопасност, мъжете, които желаят бебе, трябва да съхранят сперма преди лечението с доксорубицин и да се въздържат от зачеване на дете по време на и 6 месеца след лечението. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и 6 месеца след лечението с доксорубицин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Поради честата поява на гадене и повръщане, управляването на автомобили и работата с машини не се препоръчва.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Лечението с доксорубицин често причинява нежелани лекарствени реакции и някои от тях са достатъчно сериозни, за да наложат внимателно наблюдение на пациента. Честотата и вида на нежеланите лекарствени реакции се влияят от скоростта на прилагане и дозировката. Супресията на костния мозък е остра дозо-лимитираща нежелана лекарствена реакция, но обикновено е преходна. Клиничните последици на доксорубицин върху костния мозък/хематологичната токсичност може да включват втрисане, инфекции, сепсис/септицемия, септичен шок, хеморагия, тъканна хипоксия или смърт. При почти всички пациенти се наблюдава гадене и повръщане, както и алоpecia.

Следните нежелани реакции са били докладвани във връзка с лечението с доксорубицин:

Честотите са определени като следва:

Много чести ($\geq 1/10$)



Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Сепсис, септицемия			
Доброкачествени и злокачествени неоплазми			Вторична остра миелоидна левкемия, когато е в комбинация с антинеопластични лекарства, които увреждат ДНК. (вж. точка 4.4). синдром на туморен лизис	Остра лимфоцитна левкемия и остра миелогенна левкемия
Нарушения на кръвта и лимфната система	Супресия на костния мозък, левкопения и неутропения			Тромбоцитопения, анемия
Нарушения на имунната система			Анафилактични реакции	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Дехидратация		Хиперурикемия (вж. точка 4.4)
Нарушения на окото			Конюнктивит	Кератит и сълзене
Сърдечни нарушения	Кардиомиопатия, (2%: напр. понижаване на LVEF. диспнея);			Аритмия, безсимптомно понижаване на левокамерната фракция на изтласкване и застойна сърдечна недостатъчност Кардиотоксичността може да се манифестира като тахикардия, включително надкамерна тахикардия и ЕКГ промени (напр. синусова тахикардия, тахиаритмия, вентрикуларна тахикардия, брадикардия)



				атриовентрикуларен и бедрен блок). Препоръчва се рутинно ЕКГ мониториране, като трябва да се внимава при пациенти с нарушена сърдечна функция.
Съдови нарушения		Флебит		Тромбофлебит; Тромбоемболизъм, горещи вълни, шок
Стомашно-чревни нарушения	Гадене; повръщане; мукозит/стоматит диария	Стомашно-чревен кръвоизлив, коремна болка: язва на лигавицата на устната кухина, фаринкса, хранопровода и стомашно-чревния тракт може да се появи в комбинация с цитарабин, язва и некроза на дебелото черво, в частност цекума (вж. точка 4.5)		Езофагит, стомашни ерозии, колит, хиперпигментация на устната лигавица
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Бронхоспазъм, радиационен пневмонит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан:	Алопеция	Сърбеж, свръхчувствителност на мястото на облъчване ("recall" феномен),	Утрикария, екзантема, местни еритематозни реакции на вената, която е била използвана за инжектиране, хиперпигментация на кожата и ноктите, онихолиза	Тъканна хипоксия акрална еритема и палмарно-плантарна дизестезия, фоточувствителност
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Локални реакции (химически цистит) може да се появят при интравезикално лечение (т.е. дизурия, полиурия, никтурия,			Остро бъбречно увреждане



	странгурия, хематурия, некроза на стената на пикочния мехур)			
Нарушения на репродуктивната система и гърдата				Аменорея, олигоспермия, азооспермия (вж. точка 4.4)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Анафилактични реакции, студени тръпки, замаяност	Жилещо или парещо чувство на мястото на приложение (вж. точка 4.4) Неразположение/ слабост, астения, втрисане
Хепатобилиарни нарушения				Хепатотоксичност, преходно увеличение на чернодробните ензими
Хирургични и медицински интервенции				Екстравазацията може да доведе до тежък целулит, образуване на мехури и локална тъканна некроза, която може да изисква хирургични мерки (включително присаждания на кожа) (вж. точка 4.4)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Установено е, че еднократни дози от 250 mg и 500 mg доксорубин са фатални.

Острото предозиране с доксорубин може да доведе до миелосупресия (в частност левкопения и тромбоцитопения), основно 10-15 дни след предозирането и остро настъпили сърдечни промени, които могат да се появят в рамките на 24 часа. Лечението включва интравенозни антибиотици, трансфузия на гранулоцити и тромбоцити и защитна изолация и лечение на последиците върху сърцето. Трябва да се обмисли преместването на пациента в стерилна стая и използването на хемопоетичен растежен фактор.



Острото предозирание с доксорубицин също така ще доведе до стомашно-чревни токсични ефекти (главно мукозит). Те обикновено се появяват след приложението на лекарството, но повечето пациенти се възстановяват от тях в рамките на три седмици.

Хроничното предозирание, с кумулативна доза, която надвишава 550 mg/m^2 , увеличава риска от кардиомиопатия и може да доведе до сърдечна недостатъчност.

Късната сърдечна недостатъчност може да се появи до 6 месеца след предозиранието. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно и при поява на признаци на сърдечна недостатъчност, да се лекуват според конвенционалните начини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакокинетични свойства

Фармакотерапевтична група: Антрациклини и подобни вещества
АТС код: L01DB01

Доксорубицин е антрациклинов антибиотик. Механизмът му на действие не е напълно изяснен. Предполага се, че доксорубициновият хидрохлорид упражнява своя антинеопластичен ефект чрез цитотоксични механизми на действие, по-специално интеркалиране в ДНК, инхибиране на ензима топоизомераза II и образуване на активни форми на кислорода (ROS). Всички те имат увреждащ ефект върху синтеза на ДНК: интеркалирането на доксорубициновата молекула води до инхибиране на РНК и ДНК полимеразите чрез нарушения в разпознаване на базите и специфичната последователност. Инхибирането на топоизомераза II предизвиква единични и двустранни счупвания на ДНК спиралата. Разкъсването на ДНК също така произтича от химична реакция с високо активни форми на кислорода, като хидроксилния радикал OH^\bullet . Последствията са мутагенеза и хромозомни аберации.

Специфичната токсичност на доксорубицин изглежда е свързана основно с пролиферативната активност на нормалната тъкан. По този начин, костният мозък, стомашно-чревният тракт и половите жлези са основните нормални тъкани, които биват увредени.

Важна причина за неуспеха на лечението с доксорубицин и други антрациклини е развиването на резистентност. В опит да се преодолее клетъчната резистентност към доксорубицин, се е обмисляло използването на калциеви антагонисти като верапамил, тъй като основната цел е клетъчната мембрана. Верапамил инхибира бавния канал на преноса на калций и може да подобри клетъчното усвояване на доксорубицин. Комбинация от доксорубицин и верапамил се свързва с тежки кардиотоксични ефекти

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

След интравенозно инжектиране, доксорубицин бързо се очиства от кръвта и се разпределя значително в тъканите, включително в белите дробове, черния дроб, сърцето, далака, лимфните възли, костния мозък и бъбреците. Обемът на разпределение е около 25 литра. Степента на свързване с протеините е 60-70%.

Доксорубицин не преминава кръвно-мозъчната бариера, въпреки че високи стойности в ликвора може да се постигнат при наличие на мозъчни метастази или мозъчна дисеминация на левкемия. Доксорубицин бързо се разпределя в асцити, където достига по-високи концентрации, отколкото в плазмата. Доксорубицин се секретира в кърмата.



Елиминиране

Елиминирането на доксорубицин от кръвта е трифазно със средни стойности на полуживот от 12 минути (разпределение), 3,3 часа и около 30 часа. Доксорубицин претърпява бърз метаболизъм в черния дроб. Основен метаболит е фармакологично активният доксорубицинол. Други метаболити са деоксирубицин агликон, глюкоронид и сулфатен конюгат. Около 40 до 50% от дозата се екскретира в жлъчката в рамките на 7 дни, като половината се екскретира в непроменен вид, а останалата част като метаболити. Само 5-15% от приложената доза се елиминира чрез урината.

Специални популации

Тъй като елиминирането на доксорубицин е предимно чернодробно, нарушената функция на черния дроб се проявява в по-бавна екскреция и следователно, повишено задържане и натрупване в плазмата и тъканите. Обикновено се препоръчва намаляване на дозата.

Въпреки че бъбречната екскреция е второстепенен път за елиминиране на доксорубицин, тежкото бъбречно увреждане може да засегне общото елиминиране и да изисква намаляване на дозата.

При проучване на пациенти със затлъстяване (>130% от нормалното телесно тегло), клирънсът на доксорубицин е бил намален и полуживотът е бил удължен в сравнение с контролната група с нормално тегло. Може да се наложат промени в дозите на наднормените пациенти.

При пациенти с ракови заболявания, доксорубицин се редуцира до адриамицинол, който е активен цитотоксичен агент. Тази редукция вероятно се катализира от NADPH-зависими алдокеторедуктази, които се откриват във всички тъкани и играят важна роля в определянето на цялостната фармакокинетика на доксорубицин.

Микрозомалните гликозидази, налични в повечето тъкани, разграждат доксорубицин и адриамицинол до неактивни агликони. Агликоните могат да претърпят след това O-деметиране, последвано от конюгиране до сулфатни и глюкуронидни естери, и екскреция чрез жлъчката.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Публикуваните данни от проучванията при животни показват, че доксорубицин засяга фертилитета и е ембриотоксичен, фетотоксичен и тератогенен. Други данни показват, че доксорубицин е мутагенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Доксорубицин не трябва да се смесва с хепарин, тъй като може да се образува утайка и не трябва да се смесва с 5-флуороурацил, тъй като може да настъпи разпад. Продължителният контакт с всеки разтвор с алкално рН трябва да се избягва, тъй като това може да причини хидролиза на лекарството.

При липса на проучвания за несъвместимост при смесване, доксорубицин не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, различни от описаните в точка 6.6.



6.3 Срок на годност

Неотворени флакони: 18 месеца

Отворени флакони: Продуктът трябва да се използва незабавно след отварянето на флакона.

Пригответни инфузионни разтвори:

Химическата и физическата стабилност е била доказана в 0,9% инжекционен разтвор на натриев хлорид и 5% инжекционен разтвор на декстроза до 28 дни при 2 – 8°C и до 7 дни при 25°C, когато се приготвя в стъклени съдове, защитени от светлина.

От микробиологична гледна точка, инфузионният препарат трябва да се използва незабавно. Ако не се приложи незабавно, времето и условията на съхранение до употребата са отговорност на прилагания лекарството. Времето на съхранение на разтвора не трябва да надвишава 24 часа при температура от 2°C до 8°C, освен в случаите, когато разреждането се извършва в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Флаконът да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разтворения и разреден продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

За 5 ml,

Концентратът за инфузионен разтвор е напълнен във флакон от прозрачно тръбно стъкло тип – I, от 5 ml, с хлоробутилова гумена запушалка и отчупваща се розова алуминиева обкатка.

За 10 ml,

Концентратът за инфузионен разтвор е напълнен във флакон от прозрачно тръбно стъкло тип – I, от 10 ml, с хлоробутилова гумена запушалка и отчупваща се розова алуминиева обкатка.

За 25 ml,

Концентратът за инфузионен разтвор е напълнен във флакон от прозрачно формовано стъкло тип – I, от 30 ml, с хлоробутилова гумена запушалка и отчупваща се розова алуминиева обкатка.

За 50 ml,

Концентратът за инфузионен разтвор е напълнен във флакон от прозрачно формовано стъкло тип – I, от 50 ml, с хлоробутилова гумена запушалка и отчупваща се розова алуминиева обкатка.

За 100 ml,

Концентратът за инфузионен разтвор е напълнен във флакон от прозрачно формовано стъкло тип – I, от 100 ml, с хлоробутилова гумена запушалка и отчупваща се розова алуминиева обкатка.

Видове опаковки:

1 × 5 ml флакон

1 × 10 ml флакон

1 × 25 ml флакон



- 1 × 50 ml флакон
- 1 × 100 ml флакон

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Доксорубин е мощен цитотоксичен продукт, който трябва да се предписва, приготвя и прилага само от професионалисти, които са обучени за безопасното използване на препарата. При работа, приготвяне и изхвърляне на доксорубин трябва да се спазват следните указания:

Приготвяне

1. Персоналът трябва да е обучен в добра техника на работа.
2. Бременните жени от персонала не трябва да работят с това лекарство.
3. Персоналът, който борави с доксорубин, трябва да носи защитно облекло: очила, престилки, ръкавици и маски за еднократна употреба.
4. Всички материали за приложение или почистване, включително ръкавиците, трябва да се поставят в торби за високорискови отпадъци за изгаряне при висока температура (700°C).
5. Всички почистващи материали трябва да се изхвърлят, както е посочено по-горе.
6. Винаги измивайте ръцете си след сваляне на ръкавиците.

Замърсяване

1. В случай на контакт с кожата или лигавиците, измийте старателно засегнатата област със сапун и вода или с разтвор на натриев бикарбонат. Не трябва обаче да използвате четка за търкане, за да не нараните кожата си. Може да се използва успокояващ крем, за третиране на преходното дразнене на кожата.
2. В случай на контакт с окото (очите), издърпайте клепача (клепачите) и промийте засегнатото око (очи) с обилно количество вода в продължение на поне 15 минути или с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). След това потърсете консултация с лекар или офталмолог.
3. В случай на разлив или изтичане, третирайте с 1% разтвор на натриев хипохлорид или с фосфорен буфер (pH>8), до обезцветяване на разтвора. Използвайте попивна тъкан/гъба, която се съхранява на обозначено място. Изплакнете с вода два пъти. Поставете всички попивни материали в найлонова торба и запечатайте за изгаряне.

Приложение:

Интравенозното приложение на доксорубин трябва да се извършва много внимателно и е препоръчително лекарственият продукт да се прилага посредством свободно течаща система на инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%) в продължение на 2 до 15 минути. Този метод свежда до минимум риска от развитие на тромбоза и перивенозна екстравазация, която води до тежък целулит, везикация и некроза на тъканите, и по този начин се осигурява промиване на вената след приложението.

Остатъчните количества от лекарствения продукт, както и всички материали, използвани за разреждане и приложение трябва да бъдат унищожени в съответствие със стандартните болнични процедури за цитотоксични продукти при спазване на съществуващите законови разпоредби за обезвреждане на опасни отпадъци.

Изхвърляне

Само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него лекарствен трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Да се спазват ръководствата за работа с цитотоксични продукти.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№: 20100383

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШАВАНЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 юни 2010 г.
Дата на последно подновяване: 7 юни 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2018 г.

