

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADRIBLASTINA RD
АДРИБЛАСТИНА RD

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: doxorubicin под формата на doxorubicin hydrochloride

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към И-12368, И-12369 разрешение за употреба № 13.09.06	
689/31-01-06	Мерц

Прах за инжекционен разтвор, съдържащ 10 mg или 50 mg doxorubicin hydrochloride.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.
Прах и разтворител за инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

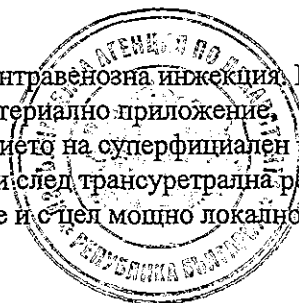
4.1. Показания

Дохорубисин е показан за лечение на следните злокачествени заболявания:

- остра лимфобластна левкемия;
- остра миелоидна левкемия;
- хронични левкемии;
- Болест на Hodgkin и Неходжкинови лимфоми;
- мултиплен миелом;
- остеосарком;
- сарком на Ewing;
- саркоми на меките тъкани;
- невробластом;
- рабдомиосарком;
- тумор на Wilms;
- рак на гърдата, включително като компонент на адювантната терапия при жени с данни за ангажиране на аксиларните лимфни възли след резекция на първичен рак на гърдата;
- ендометриален рак;
- рак на яйчниците;
- несеминомен рак на тестисите;
- рак на простатата;
- преходноклетъчен рак на пикочния мехур;
- рак на белия дроб;
- рак на стомаха;
- първичен хепатоцелуларен рак;
- рак на глава и шия;
- рак на щитовидната жлеза.

4.2. Дозиране и начин на приложение

Дохорубисин обикновено се прилага под формата на интравенозна инжекция. При показания може да се използва интравезикално и интраартериално приложение. Интравезикалното приложение е с добър ефект при лечението на суперфициален рак на пикочния мехур, както и при профилактиката на рецидиви след трансуретрална резекция. Интраартериалният начин на приложение се използва още и с цел мощно локално действие при



намалена обща токсичност (вж. раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба; Допълнителни противопоказания и предупреждения при различни начини на приложение; 6.6. Препоръки при употреба/ приготвяне на разтвора).

Интравенозно приложение (IV)

Общата доза doxorubicin на цикъл може да се различава в зависимост от прилагането на конкретната схема на лечение (напр., doxorubicin използван като монотерапия или в комбинация с други цитостатици) и според показанието.

Дохогубисин трябва да бъде прилаган за не по-малко от 3 минути и за не повече от 10 минути през система със свободно течаща интравенозна инфузия (0.9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза), за да се сведе до минимум риска от тромбоза или перивенозна екстравазация. Директната болусна инжекция не се препоръчва поради риска от екстравазация, която може да се получи дори при адекватно връщане на кръвта след аспирация (раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Стандартни начални дозови схеми: Когато doxorubicin се използва като монокхимиотерапия, препоръчителната стандартна начална доза за възрастни на цикъл е 60- 90 mg/m² телесна повърхност. Общата начална доза на цикъл може да се приложи еднократно или да се раздели в 3 последователни дни, или да се даде на ден 1 и ден 8. При нормално възстановяване от лекарствено-индуцираната токсичност (по-специално потискане на костния мозък и стоматит), всеки терапевтичен цикъл може да бъде повторен на всеки 3 до 4 седмици. Прилагането на doxorubicin в доза 10- 20 mg/m² седмично също е доказало своята ефективност. Ако doxorubicin се използва в комбинация с други цитостатици с потенциално припокриваща се токсичност, препоръчителната доза на цикъл е в рамките на 30- 60 mg/m².

Адювантна терапия

В едно голямо рандомизирано проучване, проведено от Националния хирургичен проект за адювантно лечение на рака на млечната жлеза и дебелото черво (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project- NSABP) B – 15, при пациенти с ранен рак на млечната жлеза, ангажиращ аксиларните лимфните възли (Вж. 4.8. Нежелани лекарствени реакции; 5.1. Фармакодинамични свойства, Клинични проучвания), схемата полихимиотерапия AC (doxorubicin 60 mg/m² и cyclophosphamide 600 mg/m²) е приложена интравенозно на ден 1 от всеки 21-дневен цикъл на лечение. Приложени са четири цикъла на лечение.

Модификации на дозите

Нарушение на чернодробната функция: Препоръчва се намаление на дозата при пациенти със следните биохимични показатели:

- билирубин 1.2 до 3 mg/dL: ½ от препоръчителната начална доза;
- билирубин >3 mg/dL: ¼ от препоръчителната начална доза.

Дохогубисин не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Вж. раздел 4.3. Противопоказания).

Други специални групи пациенти: При пациенти с тежка предшестваща терапия, деца, пациенти в напреднала възраст, пациенти със затлъстяване или такива с костно-мозъчна инфилтрация от злокачествени клетки трябва да се имат предвид по-ниски начални дози или по-дълги интервали между циклите (вж. раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Интравезикално приложение



Интравезикално приложение, doxorubicin може да бъде използван при лечението на суперфициални тумори на пикочния мехур или като профилактика за намаляване на рецидивите след трансуретрална резекция.

Препоръчват се инстилации на 30- 50 mg в 25- 50 ml физиологичен разтвор. В случай на локална токсичност (химически цистит) дозата трябва да бъде инстилирана в 50- 100 ml физиологичен разтвор. Пациентите могат да продължат инстилации на седмични или месечни интервали (вж. раздел 4.4. **Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**).

Doxorubicin трябва да бъде инстилиран с помощта на катетър и да бъде оставен интравезикално в продължение на един до два часа. По време на инстилацията е препоръчително пациентът да се върти, за да се осигури максимален контакт на разтвора с лигавицата на пикочния мехур в таза. За да се избегне разреждане с урина, пациентът трябва да бъде инструктиран да не приема никакви течности в продължение на 12 часа преди инстилацията.

Пациентът трябва да бъде инструктиран да уринира в края на инстилацията.

Интраартериално приложение

Doxorubicin се прилага още и интраартериално с цел мощно локално действие при намалена системна токсичност при пациенти с хепатоцелуларен карцином. Тъй като тази техника е потенциално опасна и може да доведе до широко разпространена некроза на перфузираната тъкан, интраартериалното приложение трябва да се извършва само от лекари напълно обучени по отношение на тази техника. Пациентите могат да получат инфузия в главната хепатална артерия в доза 30- 150 mg/m² на интервали от 3 седмици до 3 месеца, като по-високите дози са запазени предимно за приложение с едновременно екстракорпорално елиминиране на лекарството. По-ниските дози са подходящи за приложение на doxorubicin с йодизирано олио (вж. раздел 4.4. **Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**).

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към doxorubicin или към някое от помощните вещества на лекарството, към други антрациклини или антраценедиони.

Интравенозно приложение (IV):

- персистираща костно- мозъчна супресия;
- тежко увредена чернодробна функция;
- тежка сърдечна недостатъчност;
- пресен миокарден инфаркт;
- тежка аритмия;
- предшестваща терапия с максимални кумулативни дози на doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin и/или други антрациклини и антраценедиони (вж. раздел 4.4. **Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**).

Интравезикално приложение:

- инвазивни тумори, които пенетрират в стената на пикочния мехур;
- уринарни инфекции;
- възпаление на пикочния мехур.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Общи: Doxorubicin трябва да се прилага само под ръководството на лекари с опит в използването на цитостатици.



Пациентите трябва да са се възстановили от проявите на острата токсичност (като стоматит, неутропения, тромбоцитопения и общи инфекции) на предшестващото лечение с цитостатици преди започването на лечение с doxorubicin.

При пациенти със затлъстяване системният клирънс на doxorubicin е намален (т.е. при > 130% от идеалното телесно тегло) (Вж. раздел 4.2. Дозирание и начин на приложение; Други специални популации).

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

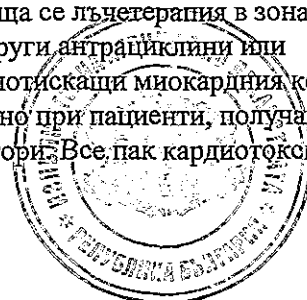
Ранни събития (остра кардиотоксичност): Ранната кардиотоксичност, вследствие прилагане на doxorubicin, се състои главно в синусова тахикардия и/или отклонения в електрокардиограмата (ЕКГ) като неспецифични промени в ST-T вълната. Описани са и тахиаритмии, включително преждевременни камерни съкращения и камерна тахикардия, брадикардия, както и атриовентрикуларни и вълнокамерни блокове. Тези прояви обикновено не предхождат развитие на отложена кардиотоксичност, рядко са клинично значими и обикновено не са причина за прекъсване на лечението с doxorubicin.

Късни събития (отложена кардиотоксичност): Отложената кардиотоксичност обикновено се развива късно в хода на лечението с doxorubicin или в рамките на 2 до 3 месеца след прекратяването му, но са описани и по-късни събития, няколко месеца до години след приключване на лечението. Отложената кардиомиопатия се манифестира с намалена левокамерна фракция на изтласкване (ЛФИ) и/или белези и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) като диспнея, белодробен оток, застойни отоци, кардиомегалия и хепатомегалия, олигурия, асцит, плеврален излив и галопен ритъм. Описани са и подостри ефекти, например перикардит/миокардит. Животозастрашаващата ЗСН е най-тежката форма на индуцирана от антрациклините кардиомиопатия и представлява кумулативната дозо-лимитираща токсичност на лекарството.

Преди пациентите да бъдат подложени на лечение с doxorubicin трябва да бъде оценено състоянието на сърдечната им функция, която трябва да бъде мониторирана по време на лечението с цел да се минимализира риска от поява на тежко сърдечно увреждане. Рискът може да бъде намален чрез постоянно мониториране на ЛФИ по време на лечението и незабавно преустановяване приложението на doxorubicin при първите белези на увредена сърдечна функция. Подходящият количествен метод за повторна оценка на сърдечната функция (измерване на ЛФИ) включва радионуклидна ангиография (multi-gated radionuclide angiography – MUGA) или ехокардиография. Препоръчва се базисна оценка на сърдечната функция с ЕКГ и MUGA или ехокардиография, особено при пациенти с рискови фактори за увеличена кардиотоксичност. Трябва да се извършват многократни MUGA или ехокардиографски оценки на ЛФИ, особено при прилагане на по-високи кумулативни дози антрациклини. Използваната техника за оценка трябва да бъде аналогична и през периода на проследяване.

Вероятността за развитие на ЗСН е оценена на около 1% до 2% при кумулативна доза от 300 mg/m² и бавно нараства до кумулативната доза от 450 - 550 mg/m². След това рискът от развитие на ЗСН стръмно нараства и се препоръчва да не се надхвърля максимална кумулативна доза от 550 mg/m².

Рисковите фактори за кардиотоксичност включват активно или латентно сърдечно заболяване, предшестваща или едновременно провеждаща се лъчетерапия в зоната на медиастиnum/перикардиум, предхождаща терапия с други антрациклини или антраценедиони, едновременна употреба на лекарства, потискащи миокардния контрактилитет. Сърдечната функция трябва да се мониторира внимателно при пациенти, получаващи високи кумулативни дози и при тези с наличие на рискови фактори. Все пак кардиотоксичност в



резултат на употреба на doxorubicin може да се появи и при по-ниски кумулативни дози, независимо от наличието или не на рискови фактори.

Децата и юношите имат повишен риск от развитие на отложена кардиотоксичност след приложение на doxorubicin. Пациентите от женски пол са с по-висок риск, отколкото пациентите от мъжки пол. Препоръчва се периодично проследяване на сърдечната функция за мониториране на този ефект.

Вероятно токсичността на doxorubicin и другите антрациклини или антраценедиони има адитивен характер.

Хематологична токсичност: Както другите цитостатици, и doxorubicin може да предизвика миелосупресия. Хематологичните показатели трябва да бъдат проверени преди и по време на всеки цикъл на лечение с doxorubicin, включително диференциално броене на левкоцити. Дозо-зависимата обратима левкопения и/или гранулоцитопения (неутропения) са основните прояви на предизвиканата от doxorubicin 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 ден 21. Могат да се появят също и тромбоцитопения, и анемия. Клиничните последици на тежката миелосупресия включват втрисане, инфекции, сепсис/септицемия, септичен шок, хеморагия, тъканна хипоксия или смърт.

Вторична левкемия: Вторична левкемия с или без предлевкемична фаза е описана при пациенти, лекувани с антрациклини (включително doxorubicin). Вторичната левкемия се среща по-често, когато антрациклините се комбинират с ДНК-увреждащи антинеопластични средства, при комбинация с лъчетерапия, при пациенти с тежка предшестваща терапия с цитостатици или когато дозите на антрациклините са повишавани рязко. Тези левкемии могат да имат латентен период от 1 до 3 години.

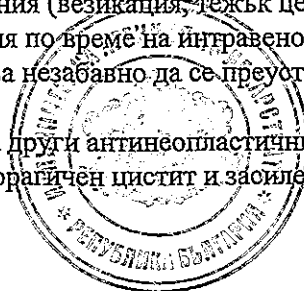
Гастроинтестинални промени: Doxorubicin е еметогенен. Мукозит/стоматит се появяват обикновено рано след приложението на лекарството и, ако са в тежка форма, могат да прогресират за няколко дни до улцерации на лигавицата. Повечето пациенти се възстановяват от това нежелано събитие до третата седмица от терапията.

Чернодробна функция: Главният път на елиминиране на doxorubicin е хепатобилиарната система. Общият серумен билирубин трябва да бъде проверяван преди и по време на лечението с doxorubicin. 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. **Дозирание и начин на приложение, Нарушение на чернодробната функция**). Пациенти с тежко увреждане на черния дроб не трябва да бъдат лекувани с doxorubicin (вж. раздел 4.3. **Противопоказания**).

Ефекти на мястото на приложение на инжекцията: При инжектиране на лекарството в малък кръвоносен съд или при многократно приложение в една и съща вена може да се получи флебосклероза. Рискът от развитие на флебит/тромбофлебит на мястото на приложение може да се намали, ако се спазват препоръките за приложение (вж. раздел 4.2. **Дозирание и начин на приложение**).

Екстравазация: Екстравазацията на doxorubicin по време на интравенозно инжектиране може да предизвика локална болка, тежки тъканни увреждания (везикация, тежък целулит) и некроза. При поява на белези или симптоми на екстравазация по време на интравенозното приложение на doxorubicin, инфузията на лекарството трябва незабавно да се преустанови.

Други: Doxorubicin може да потенцира токсичността на други антинеопластични средства. Описани са влошаване на cyclophosphamide-индуциран хеморагичен цистит и засилен



хепатотоксичност на 6-mercaptopurine. Описани са и индуцирани от лъчетерапия прояви на токсичност (миокард, лигавица, кожа и черен дроб).

Подобно на другите цитостатици, едновременно с прилагането на doxorubicin са били съобщавани появи на тромбофлебит и тромбоемболия, включително белодробен емболизъм (в някои случаи фатален).

Дохогубисин може да предизвика развитие на хиперурикемия поради екстензивен пуринов катаболизъм, който придружава индуцирания от лекарството бърз лизис на неопластични клетки (синдром на туморен лизис). Нивата на пикочната киселина в кръвта, калия, калциевия фосфат и креатинина трябва да бъдат определени след първоначалното лечение. Хидратацията, алкализирането на урината и профилактиката с allopurinol с цел предотвратяване развитието на хиперурикемията могат да намалят до минимум потенциалните усложнения от синдрома на туморен лизис.

Допълнителни специални противопоказания и специални предупреждение за употреба при други начини на приложение

Интравезикално приложение: Прилагането на doxorubicin интравезикално може да предизвика симптоми на химически цистит (напр. дизурия, полиурия, никтурия, странгурия, хематурия, дискомфорт в областта на пикочния мехур, некроза на стената на пикочния мехур) и констрикция на пикочния мехур. Необходимо е специално внимание при проблеми с катетризацията (напр. обструкция на уретрата в резултат на масивни интравезикални тумори).

Интраартериално приложение: Интраартериалното приложение на doxorubicin (транскатетърна артериална емболизация) може да се използва при локална или регионална терапия на първичен хепатоцелуларен карцином или чернодробни метастази. Интраартериалното приложение може да предизвика (в допълнение към системната токсичност, качествено сходна на тази, наблюдавана при интравенозното приложение на doxorubicin) гастродуоденални язви (вероятно в резултат на рефлукс на лекарствата в артерия гастрика) и стеснение на жлъчните канали в резултат на индуциран от лекарството склерозиращ холангит. Този начин на приложение може да доведе до широко разпространена некроза на перфузираната тъкан.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

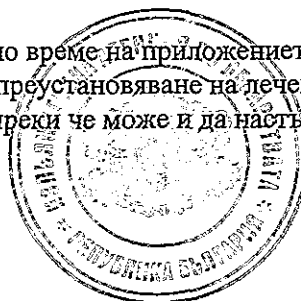
Дохогубисин се използва главно в комбинации с други цитостатици. Може да се появи адитивна токсичност, особено по отношение на костномозъчни/хематологични и гастроинтестинални ефекти (вж. раздел 4.4. **Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**). Използването на doxorubicin в комбинация с други потенциално кардиотоксични лекарства, както и едновременната употреба на други кардиоактивни лекарства (например блокери на калциевите канали), изисква мониториране на сърдечната функция по време на лечението. Промени в чернодробната функция, индуцирани от съпътстващи терапии, могат да се отразят на метаболизма на doxorubicin, неговата фармакокинетика, терапевтична ефективност и/или токсичност.

4.6. Бременност и кърмене

(Вж. раздел 5.3. **Предклинични данни за безопасност**)

Увреждане на фертилитета

При жени doxorubicin може да предизвика стерилитет по време на приложението на лекарството. Doxorubicin може да причини аменорея. След преустановяване на лечението овулацията и менструацията изглежда се възстановяват, въпреки че може и да настъпи преждевременна менопауза.



При мъже doxorubicin е мутагенен и може да предизвика хромозомно увреждане у човешките сперматозоиди. Олигоспермията или азооспермията могат да останат постоянни; в някои случаи, обаче, се е съобщавало за нормализиране на броя на сперматозоидите. Това може да се случи няколко години след преустановяването на терапията. Пациентите от мъжки пол на лечение с doxorubicin трябва да използват ефикасни контрацептивни методи.

Бременност

Ембриотоксичният потенциал на doxorubicin е потвърден *in vitro* и *in vivo*. Приложен на женски плъхове преди и по време на оплождането, бременността и кърменето, doxorubicin е бил токсичен както за майките, така и за фетуси.

Подозира се, че doxorubicin причинява увреждане на плода, ако се прилага на бременна жена. Ако doxorubicin се използва по време на бременността или ако пациентката забременее, докато е на лечение с лекарството, тя трябва да бъде информирана за потенциалната опасност за плода.

Кърмене

Дохогубисин се екскретира в кърмата (вж. раздел 5.2. Фармакокинетични свойства). Жените не трябва да кърмят, докато се лекуват с дохогубисин .

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефектът на doxorubicin върху способността за шофиране и работа с машини не е бил оценяван системно.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Във връзка с лечението с doxorubicin са били описвани следните нежелани събития:

Инфекции и паразитози: инфекция, сепсис/септицемия.

Доброкачествени и злокачествени неоплазии: остра лимфобластна левкемия, остра миелоидна левкемия.

Нарушения на кръвта и лимфната система: левкопения, неутропения, анемия, тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система: анафилактия.

Метаболизъм и нарушения в храненето: анорексия, дехидратация, хиперурикемия.

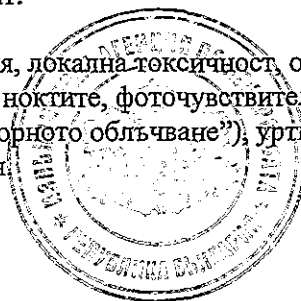
Очни нарушения: конюнктивит/кератит, лакримация.

Кардиологични нарушения: синусова тахикардия, тахикардии, атриовентрикуларен и втρεкамерен блок, застойна сърдечна недостатъчност.

Съдови нарушения: горещи вълни, флебит, тромбфлебит, тромбоемболизъм, шок.

Гастроинтестинални нарушения: гадене/повръщане, мукозит/стоматит, хиперпигментация на лигавицата на устната кухина, езофагит, коремна болка, стомашни ерозии, кръвене от гастроинтестиналния тракт, диария, колит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: алопеция, локална токсичност, обрив/сърбеж, промени по кожата, хиперпигментация на кожата и ноктите, фоточувствителност, свръхчувствителност на облъчената кожа („реакция на повторното облъчване“), уртикария, еритем по крайниците, палмаро-плантарна еритродизестезия.



Нарушения на бъбреци и уринарен тракт: червено оцветяване на урината за 1 до 2 дни след приложението.

Нарушения на половата система и гърдите: аменорея, олигоспермия, азооспермия.

Общи нарушения и състояния свързани с мястото на приложение: неразположение/астения, втрисане, студени тръпки.

Изследвания: отклонения в ЕКГ, безсимптомно намаляване на ЛФИ, промени в нивата на трансaminaзите.

Нежелани събития при пациенти с ранен рак на гърдата, третирани с адювантна терапия, съдържаща doxorubicin: Данните относно безопасността са събрани от около 2 300 жени, които са участвали в едно рандомизирано отворено проучване (NSABP B-15), оценяващо прилагането на схемата AC (doxorubicin и cyclophosphamide) в сравнение със схемата CMF (cyclophosphamide, methotrexate и 5-fluorouracil) при лечението на рак на гърдата в ранен стадий, ангажиращ аксиларните лимфни възли. Най-честите описани в това проучване нежелани събития са в съответствие с профила на безопасност по отношение на нежеланите събития на doxorubicin. Допълнителните нежелани събития включват:

Изследвания: наддаване на тегло.

4.9. Предозиране

Острото предозиране с doxorubicin ще причини тежка костномозъчна супресия (главно левкопения и тромбоцитопения), токсични гастроинтестинални ефекти (главно мукозит) и остро настъпили сърдечни промени.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Doxorubicin е цитотоксичен антрациклинов антибиотик, изолиран от култури на *Streptomyces peucetius* var. *caesius*.

Счита се, че цитотоксичният ефект на doxorubicin върху злокачествените клетки и неговият токсичен ефект върху различни органи е свързан със свойствата на doxorubicin да интеркалира нуклеотидните бази, както и да се свързва с липидите на клетъчната мембрана. Интеркалацията инхибира нуклеотидната репликация и действието на ДНК- и РНК-полимеразите. Взаимодействието на doxorubicin с топоизомераза II, водещо до формиране на подлежащи на разцепване ДНК-комплекси, изглежда е важен механизъм на цитотоксичната активност на doxorubicin.

Клинични проучвания

Ефективността на doxorubicin- съдържащите схеми при адювантната терапия на ранния рак на гърдата беше установена главно на основата на данни, събрани при мета-анализ, публикуван през 1998 година от Колаборативната група на изследователите на ранния рак на гърдата (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group- EBCTCG). EBCTCG получава първичните данни от всички релевантни проучвания - публикувани и непубликувани, върху рака на гърдата в ранен стадий и редовно осъвременява тези анализи. Принципните крайни цели при проучванията с адювантна химиотерапия бяха периодът, свободен от заболяване (disease free survival-DFS) и общата преживяемост (overall survival-OS). Мета-анализът позволи сравняване на схемата CMF (cyclophosphamide, methotrexate и 5-fluorouracil) спрямо отсъствието на химиотерапия (19 проучвания, включващи 7529 пациенти) и сравняване на doxorubicin- съдържащи схеми с CMF като активна контрола (6 проучвания, включващи 3510

пациенти). Обединените оценки на DFS и OS от тези проучвания бяха използвани, за да се изчисли ефекта на схемата CMF спрямо отсъствието на химиотерапия. Относителният риск (Hazard ratio-HR) за DFS за CMF-схемата в сравнение с групата без химиотерапия беше 0.76 (95% CI 0.71- 0.82) и 0.86 (95% CI 0.80- 0.93) за OS . На базата на консервативна оценка на ефекта на CMF (по-нисък от 2-странна 95% граница на достоверност на HR) и 75% запазване на ефекта на CMF по отношение на DFS беше определено, че съдържащите doxorubicin схеми, трябва да се считат за не по-малко ефикасни от CMF, ако горната 2- странна 95% граница на достоверност на HR е по-малка от 1.06, т.е. не повече от 6% по-лош резултат от CMF. Подобно изчисление за OS би изисквало граница за ефикасност, не по-ниска от 1.02.

Шест рандомизирани проучвания от мета-анализа на EBCTCG са сравнявали схеми, съдържащи doxorubicin с тези, съдържащи CMF. Бяха оценени общо 3510 жени с рак на гърдата в ранен стадий, ангажиращ аксиларни лимфни възли; около 70% бяха пременопаузални и 30% бяха постменопаузални. Към момента на мета- анализа 1745 от случаите са били първично рецидивирали и 1348 са били починали. Анализът демонстрира, че схемите с doxorubicin запазват поне 75% от историческия адювантен ефект на CMF по отношение на DFS и са ефективни. Относителният риск (HR) за DFS (dox: CMF) беше 0.91 (95% CI 0.82 - 1.01) и за OS беше 0.91 (95% CI 0.81- 1.03).

Най-голямото от 6-те проучвания в мета-анализа на EBCTCG - рандомизирано, отворено, многоцентрово проучване (NSABP B-15) е проведено при около 2300 жени (80% пременопаузални, 20% постменопаузални) с рак на гърдата в ранен стадий, ангажиращ аксиларни лимфни възли. В това проучване 6 цикъла с конвенционален CMF са сравнени с 4 цикъла doxorubicin и cyclophosphamide (AC) и 4 цикъла AC последвани от 3 цикъла CMF. Не са наблюдавани статистически значими разлики по отношение на DFS или OS.

5.2. Фармакокинетични свойства

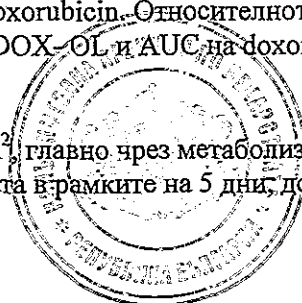
Разпределение: Първоначалният полуживот на разпределение от около 5 минути предполага бързо тъканно разпределение на doxorubicin, докато бавното му елиминиране от тъканите се отразява в терминален полуживот с продължителност 20 до 48 часа. Обемът на разпределение при равновесни плазмени концентрации варира от 809 до 1214 L/m² и е индикатор за екстензивно преминаване на лекарството в тъканите. Свързването на doxorubicin и неговият основен метаболит - doxorubicinol с плазмените протеини е около 74 до 76%, и не зависи от плазмената концентрация на doxorubicin до 1.1 µg/mL.

Дохорубисин се екскретира в кърмата на една кърмеща пациентка с пикова концентрация в млякото на 24 часа след лечението, която е била около 4.4 пъти по-голяма от съответната концентрация в плазмата. Дохорубисин е можел да бъде открит в кърмата до 72 часа след терапията при доза 70 mg/m² doxorubicin под формата на 15-минутна интравенозна инфузия и 100 mg/m² cisplatin, приложен като 26- часова интравенозна инфузия. Пиковата концентрация на doxorubicinol в кърмата на 24-ия час е била 0.11 µg/mL и AUC до 24 часа е била 9.0 µg.h/mL, докато AUC за doxorubicin е била 5.4 µg.h/mL.

Дохорубисин не преминава хемато-енцефалната бариера.

Метаболизъм: Ензимната редукция на 7 позиция и разцепването на захарта daunosamine води до получаване на агликони, което е съпроводено с формиране на свободни радикали, чието локално формиране може да допринася за кардиотоксичния ефект на doxorubicin. Образоването на doxorubicinol (DOX- OL) при пациентите е с ограничено ниво на формиране при терминален полуживот на DOX- OL, подобен на този на doxorubicin. Относителното експониране на DOX- OL, т.е. съотношението между AUC на DOX-OL и AUC на doxorubicin, сравнено с doxorubicin, варира между 0.4 и 0.6.

Екскреция: Плазменият клирънс е от 324 до 809 mL/min/m², главно чрез метаболизъм и билиарна екскреция. Около 40% от дозата се появява в жлъчката в рамките на 5 дни, докато



само 5 до 12 % от лекарството и неговите метаболити се появяват в урината след същия период от време. В урината < 3% се превръща в DOX- OL за период от 7 дни.

Системният клирънс на doxorubicin е значително намален при пациентки със затлъстяване с идеално телесно тегло над 130%. Налице е значително намаление на клирънса без някаква промяна в обема на разпределение при пациенти със затлъстяване, сравнено с нормални пациенти с идеално телесно тегло по-малко от 115%. (вж. раздел 4.2. Дозирание и начин на приложение *Други специални групи пациенти*).

Фармакокинетика при специални популации

Педиатрия: След приложение на 10 до 75 mg/m² doxorubicin при 60 деца и юноши на възраст от 2 месеца до 20 години, клирънсът на doxorubicin варира средно в границите 1443 ± 114 mL/min/m². По-нататъщният анализ демонстрира, че клирънсът при 52 деца над 2-годишна възраст (1540 mL/min/m²) е бил увеличен в сравнение с възрастните. Клирънсът при деца под 2 години (813 mL/min/m²), обаче, намалява в сравнение с по-големите деца и достига стойностите на клирънса, установени при възрастните (вж. раздел 4.2. Дозирание и начин на приложение и раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Гериатрия: Фармакокинетиката при пациенти в напреднала възраст (≥ 65 години) е била изследвана, но не се препоръчват корекции на дозата на базата на възрастта.

Пол: В едно публикувано клинично проучване, включващо 6 мъже и 21 жени без предхождаща антрациклинова терапия се съобщава за значително по-висок среден клирънс на doxorubicin при мъжете в сравнение с жените (1088 mL/min/m² спрямо 433 mL/min/m²). Терминалният полуживот на doxorubicin, обаче, е по-дълъг при мъжете в сравнение с жените (54 спрямо 35 часа).

Раса: Влиянието на расата върху кинетиката на doxorubicin не е било оценявано.

Увредена чернодробна функция: При пациенти с увредена чернодробна функция клирънсът на doxorubicin и doxorubicinol е намален (вж. раздел 4.2. Дозирание и начин на приложение. *Нарушение на чернодробната функция*).

Увредена бъбречна функция: Влиянието на бъбречната функция върху фармакокинетиката на doxorubicin не е било оценявано.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Карциногенеза и мутагенеза

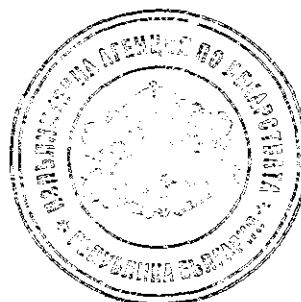
Doxorubicin е бил генотоксичен при серия от тестове in vitro или in vivo. При плъхове е описана увеличена честота на туморите на млечните жлези, а при женски кучета е наблюдавана тенденция за забавяне или спиране на узряването на фоликулите.

Увреждане на фертилитета

Doxorubicin е бил токсичен за мъжките репродуктивни органи при проучвания върху животни, водейки до тестикуларна атрофия, дифузна дегенерация на семиниферните тубули и хипоспермия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества



Adriblastina RD 10 mg прах за инжекционен разтвор: methyl p-hydroxybenzoate, lactose.
Разтворител: water for injection.

Adriblastina RD 50 mg прах за инжекционен разтвор: methyl p-hydroxybenzoate, lactose.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Doxorubicin не трябва да се смесва с други лекарства. Контакт с алкални разтвори трябва да се избягва, тъй като това може да доведе до хидролиза на doxorubicin. Doxorubicin не трябва да се смесва с heparin поради химическа несъвместимост, която може да доведе до преципитация.

6.3. Срок на годност

4 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Срок на използване след разтваряне: 48 часа при температура 2-8°C или 24 часа при температура под 25°C.

Съхраняването на разтвора за инжекция в хладилник може да доведе до формиране на гелообразен продукт. След два до максимум четири часа темперирание при контролирана стайна температура (15 - 25°C) този гелообразен продукт може да се превърне в леко вискозна течност.

6.5. Вид на опаковката и съдържание

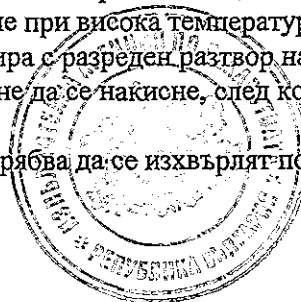
Флакон или флакон и ампула, поставени в картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба/ приготвяне на разтвора

Приготвяне на лиофилизиран прах за интравенозно приложение: Разтворете прахът в натриев хлорид/вода за инжекции. Съдържанието на флакона е под отрицателно налягане. За да се сведе до минимум формирането на аерозол по време на разтварянето, е необходимо особено внимание при вкарването на иглата. Трябва да се избягва инхалацията на аерозол, образуван по време на разтварянето.

Предпазни мерки: Препоръчват се следните мерки за безопасност поради токсичната природа на тази субстанция:

- Персоналът трябва да е обучен на добра техника за разтваряне и работа;
- Бременни от персонала трябва да бъдат освободени от работа с това лекарство;
- Членове на екипа, които имат контакт с doxorubicin, трябва да носят предпазно облекло - очила, престилки, ръкавици и маски за еднократна употреба;
- Трябва да бъде определено специално място за разтваряне на лекарството (за предпочитане под система с ламинарен поток); Работните повърхности трябва да бъдат с абсорбентна хартия с пластмасово покритие за еднократно приложение;
- Всички предмети, използвани за разтварянето, приложението на лекарството и почистването, включително ръкавиците, трябва да се изхвърлят в специални торби за високорискови отпадъци, предназначени за изгаряне при висока температура;
- Разпиляно или разлято лекарство трябва да се третира с разреден разтвор на натриев хипохлорид (1% разтвор на белина), за предпочитане да се накисне, след което да се изплакне с вода;
- Всички материали, използвани при почистването, трябва да се изхвърлят по гореописания начин;



- В случай на попадане на кожата в контакт с лекарството, измийте обилно засегнатата повърхност със сапун и вода или разтвор на натриев бикарбонат. Не търкайте обаче кожата с твърда четка.
- В случай на контакт на лекарството с окото/очите, изтеглете назад клепача на засегнатото око/очи и изплакнете обилно с вода в продължение поне на 15 минути. След това е необходимо да бъдете прегледани от лекар;
- Винаги мийте ръцете след сваляне на ръкавиците.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Enterprises SARL
Rond-point du Kirchberg, 51, Avenue J.F. Kennedy,
L-1855 Luxembourg
G. D. of Luxembourg

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

20.09.1994

Пререгистрация:

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

