

Кратка характеристика на продукта

Doxorubicin STADA®**1. Наименование на лекарствения продукт**

Doxorubicin STADA® 2mg/ml, solution for injection
Доксорубицин STADA 2 mg/ml, разтвор за инжекции

Активно вещество: Доксорубицин хидрохлорид (Doxorubicin hydrochloride)

2. Качествен и количествен състав

Активно вещество: Доксорубицин хидрохлорид (Doxorubicin hydrochloride)

1 флакон Doxorubicin STADA® (5 ml) съдържа:
Доксорубицин хидрохлорид 10 mg (2 mg/ml)

1 флакон Doxorubicin STADA® (25 ml) съдържа:
Доксорубицин хидрохлорид 50 mg (2 mg/ml)

1 флакон Doxorubicin STADA® (75 ml) съдържа:
Доксорубицин хидрохлорид 150 mg (2 mg/ml)

3. Лекарствена форма

Разтвор за инжекции/ инфузии.

4. Клинични данни**4.1. Показания**

- Дребноклетъчен белодробен карцином (SCLC)
- Рак на гърдата
- Напреднал карцином на яйчника
- За интравезикална профилактика на рецидивиращ повърхностен карцином на пикочния мехур след трансуретрална резекция (ТУР) при пациенти с висок риск от рецидиви
- За системно лечение на напреднал или метастазирал карцином на пикочния мехур
- Неoadювантно и адювантно лечение на остеосарком
- Напреднал сарком на меките тъкани
- Сарком на Ewing
- Начален стадий на лимфом на Hodgkin (стадий I – II) с лоша прогноза
- Напреднал лимфом на Hodgkin (стадий III – IV)
- Non-Hodgkin лимфом с висока малигненост
- Предизвикване на ремисия при остра лимфобластна левкемия
- Предизвикване на ремисия при остра мислобластна левкемия



- Напреднала мултиплена миелома
- Напреднал или рецидивиращ карцином на ендометриума
- Тумор на Wilms (силно злокачествено заболяване в стадий II или напредналите стадии III и IV)
- Напреднал папиларно-фоликуларен карцином на щитовидната жлеза
- Анапластичен карцином на щитовидната жлеза
- Напреднал невробластом
- Напреднал карцином на стомаха

4.2. Дозировка и начин на употреба

Схема на дозиране:

Лечението с доксорубицин трябва да се провежда само от лекар, който е специалист в лечението на тумори, в болница или в сътрудничество с болница.

Доксорубицинът може да се прилага като монокимиотерапия (при сарком на меките тъкани, карцином на ендометриума и папиларно-фоликуларен карцином на щитовидната жлеза), както и като съставка на определени комбинации химиотерапевтични протоколи.

Обичайните указания трябва да бъдат определяни само като препоръки, тъй като начинът на приложение и препоръчителната доза варират силно.

Забележка:

Дозировките на S-липозомен доксорубицин и (конвенционален) доксорубицин хидрохлорид са различни и двете разновидности не са взаимозаменяеми.

Интравенозно приложение

Монокимиотерапия

Като монотерапия, доксорубицинът се използва в дози от 50 – 80 mg/m² телесна повърхност, като еднократна доза – интравенозно на всеки 3 седмици.

Полихимиотерапия

Като полихимиотерапия, доксорубицинът се използва в дози от 30 – 60 mg/m² телесна повърхност, интравенозно на всеки 3 – 4 седмици.

За точна дозировка трябва да се препоръчват лечебни протоколи, които вече са доказали ефикасността на терапията на съответното заболяване.

Интравезикално вливане:

За интравезикална профилактика на повторен пристъп на повърхностен карцином на пикочния мехур след TUR (трансуретрална резекция), при рискови пациенти.

Седмично интравезикално вливане на 50 mg доксорубицин, разтворен в 25 – 50 ml изотоничен разтвор на натриев хлорид. Обикновено е достатъчна скорост на вливане от 1 – 2 часа.

Коригиране на дозата за интравенозно приложение:

В случай на бъбречна недостатъчност със степен на гломерулна филтрация < 10 ml/min, трябва да се приложи 75% от изчислената доза.

Коригиране на дозата трябва да се прави и в случай на нарушена чернодробна функция. Изчислената доза трябва да се намали до 50% ако нивата на серумния билирубин са увеличени до 1,2 – 3 mg/100 ml (или 25% от нормалната).



ако нивата на билирубина са повишени до $3,1 - 5 \text{ mg}/100 \text{ ml}$. Доксорубицин не трябва да се предписва, ако концентрациите на билирубина са над $5 \text{ mg}/100 \text{ ml}$.

Корекция на дозата трябва да се прави също така в случай на миелосупресия и при по-възрастни пациенти с намален резерв на костен мозък.

Метод на приложение и продължителност на терапията

Приложението трябва да става в пълно съответствие с инструкциите. Продължителността на лечението се определя от лечебния протокол и максималната кумулативна доза може да бъде надвишавана само след внимателна преценка на ползите и рисковете.

Доксорубицин може да се прилага интравенозно като бавна болусна инжекция за минути, като къса инфузия до един час или като продължително вливане до 96 часа.

Максимална кумулативна обща доза:

Максималната кумулативна доза на доксорубицин е 450 до максимум 550 mg/m^2 телесна повърхност. Тази доза не бива да надвишава 400 mg/m^2 телесна повърхност при пациенти с предхождаща лъчева терапия на медиастинума и/или сърцето, след предхождащо лечение с алкилиращи агенти, както и други рискови пациенти (с артериална хипертензия, съществуваща повече от 5 години, коронарни увреждания, увредени клапи или миокард, на възраст над 70 години).

Максималната кумулативна доза при деца е 400 mg/m^2 телесна повърхност.

Предупреждения за работа и прилагане на доксорубицин:

Той е предназначен за интравенозна или интравезикална употреба и не трябва да се предписва орално, подкожно, мускулно или интратекално.

Специално внимание трябва да се обърне при интравенозното приложение на доксорубицин. Особено важно е, да бъде изключена възможността от попадане извън вената, тъй като това винаги води до тежка некроза на тъканите. Прилага се чрез вливане посредством добре поставена (свободно течаща) система или чрез инжектиране с добре поставена игла. Преди прилагане трябва да се провери точното позициониране на иглата или венозния катетър с 5 ml физиологичен разтвор на натриев хлорид. Освен това, след употребата им инжекционната игла или венозният катетър трябва да се изплакнат с физиологичен разтвор на натриев хлорид или 5%-тен разтвор на глюкоза. Повторно приложение в същата вена, във вени, които са много малки или на горната страна на ръката, трябва да се избягва, поради риска от възпаление или склероза и тъканна некроза.

Инструкции за работа:

Приготвянето му трябва да става чрез съблюдаване на абсолютна стерилност на процеса. Препоръчва се употребата на работни плотове с ламинарно покритие.

При работа с доксорубицин трябва да се носят предпазни дрехи. Трябва да се избягва контакт на доксорубицина с кожата и лигавиците (да се носят ръкавици!). Ако разтвори на доксорубицин влязат в контакт с кожата, лигавиците или очите, засегнатото място трябва веднага да се изплакне обилно с вода. За почистване на кожата може да се използва сапун.



Разтворът за инжекции има рН 3,0. Преди употреба разтворът трябва да се temperира до стайна температура. Той не трябва да съдържа консерванти и затова не е предназначен за многократна употреба. Трябва да бъдат взети под внимание препоръките за работа с цитостатици.

4.3. Противопоказания

Docosubicin STADA® не трябва да се използва при свръхчувствителност към доксорубицин или други антрациклини или ако е налице ясно изразено потискане на костния мозък (напр. след лъчева или химиотерапия). Също така противопоказно е приложението му при: увреждане на сърдечния мускул IV степен, остър инфаркт на миокарда или прекаран инфаркт на миокарда, остро възпалително заболяване на сърцето, нарушен сърдечен ритъм с отрицателни въздействия върху кръвообращението, предхождащо лечение с антрациклини до максималната кумулативна доза, засилена тенденция към кървене, наличие на остри инфекции и тежко нарушение на чернодробната функция.

В случаите на интравезикално приложение: възпаление на пикочния мехур, инфекции на пикочните пътища.

Забележки:

Особено внимание се изисква в случаите на предхождаща, едновременна или предстояща лъчева терапия. Тези пациенти са изложени на повишен риск от локални реакции върху облъчваната област при лечение с доксорубицин. В тази връзка е съобщено за тежка, дори смъртоносна токсичност върху черния дроб. Предхождаща лъчева терапия в централната област на гръдния кош, засилва вредното действие на доксорубицина върху сърцето. Специално в този случай не трябва да се надвишава максимална обща доза от 400 mg доксорубицин на m² телесна повърхност.

Активни ваксинации не трябва да се правят едновременно с лечение с доксорубицин. Пациентът трябва да избягва контакт с лица, които току-що са приели полноваксина.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Особено внимание се изисква при пациенти с предхождаща, едновременна или последваща лъчетерапия. Тези пациенти са подложени на повишен риск от локални реакции в облъчваната област (recall phenomenon) при лечение с доксорубицин. В тази връзка е било съобщено за настъпване на тежка, в някои случаи летална хепатотоксичност. Предхождащо облъчване на медиастинума засилва кардиотоксичността на доксорубицин. Особено в такива случаи не бива да се превишава максималната кумулативна доза от 400 mg/m² телесна повърхност.

Активни ваксинации не трябва да се правят едновременно с лечение с доксорубицин.

Пациентите трябва да избягват контакт с индивиди, които са току-що ваксинирани с полиоваксина.



Както за всички други цитотоксични агенти, трябва да се спазват специални предпазни мерки при съхранение на продукта.

Трябва да се осигури бързо и ефективно лечение на евентуални тежки инфекции и/или кръвоизливи. Съществуващи вече инфекции трябва да се излекуват преди започване на лечението с Doxorubicin STADA.

Трябва да се има предвид следното (вж. Нежелани лекарствени реакции):

- Doxorubicin Stada има миокардна токсичност, която се манифестира с нейната най-тежка форма- фатална конгестивна сърдечна недостатъчност по време на лечението или месеци и години след прекъсването му;
- Рискът се увеличава бързо с нарастване на общата кумулативна доза Л 450 mg/m²;
- Токсичността може да се прояви при по-ниска кумулативна доза при предхождащи сърдечни заболявания;
- Може да настъпи тежка миелосупресия-предимно на белия кръвен ред;
- Децата са с повишен риск за развитие на кардиотоксичност;
- Пациентите да бъдат предупреждавани, че 1-2 дни след началото на лечението урината може да се оцвети в червено.

Следните контролни изследвания (честотата, на които зависи от общото състояние, дозата и съпътстващата медикация) се препоръчват преди или по време на лечение с доксорубицин:

- рентгенова снимка на гръдния кош;
- ЕКГ (електрокардиография);
- Редовно следене фракцията на изтласкване на лявата камера, използвайки напр. ЕКГ, ехокардиография и MUGA-сканиране;
- Всекидневна проверка на устната кухина и гърлото за промени на лигавицата;
- Кръвни тестове: хематокрит, тромбоцити, диференциално броене, SGPT, SGOT, LDH, билирубин, пикочна киселина.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Доксорубицинът е силен сенсibiliзиращ агент към рентгеновите лъчи и предизвиква "феномен на отговора" (recall phenomenon), което може да бъде животозастрашаващо. Предхождаща, едновременна или последваща лъчетерапия, може да засили токсичността на доксорубицина върху сърцето и черния дроб. Това се отнася и за случаите на едновременна употреба с кардио- и хепатотоксични лекарства. Може да настъпи засилване на токсичността върху сърцето, а също, при предхождащо лечение с циклофосфамид, доксорубицинът може да предизвика влошаване на хеморагичен цистит.

В случай на предварително лечение с продукти, които оказват влияние върху функцията на костния мозък (напр. цитостатици, сулфонамиди, хлорамфеникол, фенитоин, амидопиринови производни, антиретровирусни лекарствени продукти) трябва да се вземе предвид възможността от подчертани смущения в кръвообразуването. Ако е необходимо може да се промени дозата на доксорубицина. В комбинация с други цитостатици



(напр. цитарабин, цисплатина, циклофосфамид) токсичното действие на доксорубицина може да се засили.

Комбинация от доксорубицин и амфотерацин В трябва да се избягва, тъй като може да предизвика значителна нефротоксичност.

При едновременна употреба на доксорубицин и ритонавир може да се наблюдава покачване на серумните нива на доксорубицина.

Едновременната употреба с циклоспорин може да доведе до взаимно забавяне на метаболизма и клирънса на двете субстанции и последващо повишаване на серумните нива.

Барбитуратите могат да предизвикат ускорен плазмен клирънс на доксорубицина, а едновременната употреба с фенитоин – до понижаване на плазмените нива на фенитоина.

Доксорубицинът може да намали бионаличността на орално приетия дигоксин. Поради това, плазмените нива на дигоксина трябва да се следят редовно по време на лечение с доксорубицин.

Доксорубицинът се свързва с хепарина; може да настъпи преципитация и загуба на ефикасността на двата продукта.

4.6. Бременност и кърмене

Доксорубицинът може да предизвика генотипни смущения и нарушение в развитието на ембриона. Той не трябва да се използва по време на бременност. Ако е жизнено необходимо да се лекува бременна пациентка, тя трябва да получи лекарска консултация за риска от вредното въздействие върху детето, като следствие от лечението.

Трябва да се потърси консултация с генетик, ако настъпи бременност по време на лечението.

Доксорубицинът преминава в кърмата. Кърменето по време на лечение е забранено.

Доксорубицинът може да причини генотипни смущения. Мъже, третирани с доксорубицин, се съветват да не стават бащи по време на лечението и до 6 месеца след това и да им се предложи да дадат сперма за съхранение предварително, защото е възможно да се получи необратимо безплодие, дължащо се на лечението с доксорубицин. Жените не трябва да забременяват по време на лечението и до 6 месеца след това.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Поради появата обикновено на гадене и повръщане, препоръчително е да не се шофира и да не се работи с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Лечението с доксорубицин често предизвиква нежелани лекарствени реакции някои, от които достатъчно сериозни, за да наложи внимателно наблюдение на пациентите. Честотата и видът на нежеланите лекарствени реакции се влияят от дозирането и скоростта на прилагане. Супресията на костния мозък е остър зависим от дозата страничен ефект, но в повечето случаи е преходен. Клиничните изяви на доксорубициновостно



мозъчна/хематологична токсичност може да бъде треска, инфекции, сепсис/септицемия, септичен шок, хеморагии, тъканна хипоксия или смърт. Гадене и повръщане както и алоpecia са наблюдавани при почти всички пациенти.

Честотата на проява на описаните по-долу нежелани реакции се определя условно като: 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 ($< 1/10,000$ или с неизвестна честота).

Сърдечни нарушения

Чести: Кардиомиопатия (2%; напр. намаляване на фракцията на изтласкване на лявата камера, диспнея); промени в ЕКГ (напр. синусова тахикардия, тахиаритмия, вентрикуларна тахикардия, брадикардия, ляв и десен бедрен блок)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: Супресия на костния мозък

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Гадене, повръщане, мукозит, анорексия, диария
Нечести: Има съобщения, че в комбинация с цитарабин може да предизвика улцерация и некроза на колона, по-специално на цекума.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести. локални реакции (химичен цистит) може да настъпят при интравезикално прилагане.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Алоpecia

Редки: уртикария, кожен обрив, локални еритематозни реакции по протежение на вените използвани за инжектиране, хиперпигментация на кожата и ноктите, онихолиза

Нарушения на очите

Редки: конюнктивити

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки: анафилактични реакции, тръпки, треска, замаяност

Кръвотворна система

Обикновено настъпващата в някои случаи сериозна миелосупресия е една от зависимите от дозата нежелани реакции. Тя се изразява главно в намаляване на броя на левкоцитите. Левкопения се наблюдава при около 75% от пациентите с адекватен запас на костен мозък, които са били третирани с 60 mg/m^2 всеки 21 дни. Освен това, макар и по-рядко, е било съобщавано за тромбоцитопения и анемия. Били са наблюдавани също суперинфекции и кръвоизливи във връзка с настъпването на супресия на костния мозък.



Миелосупресията достига своя връх обикновено 10-14 дни след прилагането на доксорубицин и обикновено спада между 21 и 28 ден.

В същото време могат да настъпят тромбоцитопения или анемия, които обикновено не са толкова тежки. Прилагането на доксорубицин трябва да се прекрати ако настъпи тежка миелосупресия или може да се наложи намаляване на дозата или отлагане на прилагането ако е необходимо.

Трябва да се осигури бързо и ефективно лечение на тежките инфекции и/или кръвоизливи. Съществуващи вече инфекции трябва да се излекуват преди да се започне лечение с доксорубицин.

Отделни случаи на вторична левкемия (понякога с прелевкимична фаза) са били наблюдавани при пациенти, които са били лекувани едновременно с доксорубицин и ДНК-променящи агенти (напр. алкилиращи субстанции, платинови деривати). Това може да настъпи също така и след кратък латентен период (1 – 3 години).

Сърдечни нарушения

Доксорубицинът е кардиотоксичен. Рискът от проява на кардиотоксични нежелани реакции е увеличен: по време и след лъчева терапия на медиастинума (централната част на гръдния кош), след предхождащо лечение с потенциално кардиотоксични субстанции (напр. антрациклини, циклофосфамид), както и при пациенти в напреднала възраст (над 60 години) и в случай на изразена артериална хипертензия. Особено внимание се изисква също при деца под 2 годишна възраст, пациенти с прекарани сърдечни заболявания (напр. коронарна болест, сърдечна недостатъчност) и прилагане във временна връзка с хипертермично лечение.

Ако максималната кумулативна дневна доза (за възрастни 550 mg/m², в случай на предхождащо облъчване на гръдния кош или едновременно лечение с алкилиращи агенти - 400 mg/m², за деца - 400 mg/m² телесна повърхност) се надвиши, случаите на антрациклин-индуцирана кардиомиопатия бързо се увеличават, дори без наличие на рискови фактори. В отделни случаи също е било наблюдавано настъпване на кардиотоксичност при значително по-ниски общи дози. След кумулативна обща доза от 550 mg/m², рискът от настъпване на тежка сърдечна недостатъчност при пациентите е около 5%.

Кардиотоксичността намалява при избягване на високи концентрации, като напр. след интравенозна болусна инжекция. Поради това се препоръчва доксорубицин да се прилага предимно като инфузия.

Кардиотоксичните нежелани реакции на доксорубицин биват два типа:

Бърз тип:

Нежеланите реакции от бърз тип обикновено настъпват през първите 24 до 48 часа от началото на лечението, не зависят от дозата и се характеризират със следните симптоми: преходна аритмия (по-специално синусова тахикардия), суправентрикуларни и вентрикуларни екстрасистоли. Те се характеризират с неспецифични изменения в ЕКГ (депресия на ST-сегмент, нисък волтаж и удължен QT-интервал). Тези промени обикновено са обратими и настъпването им не е причина за спиране на лекарствената употреба на доксорубицин. Наблюдавана е била също



аритмия по време на, или няколко часа след прилагането на доксорубицин. В отделни случаи е било съобщено за остра левостранна сърдечна недостатъчност, перикардит или летален перикардит-миокардит синдром.

Бавен тип:

Нежеланите реакции от бавен тип представляват зависеща от дозата кумулативна токсичност върху органите, която обикновено е необратима и често – животозастрашаваща. Този странични ефекти често се изразяват в сърдечно увреждане под формата на конгестивна кардиомиопатия с белези на левостранна сърдечна недостатъчност няколко месеца след края на лечението. Кардиотоксичността може да се прояви за първи път години след края на лечението и случаите на кардиотоксичност се увеличават с увеличаване на кумулативната обща доза. Това трябва да се има предвид, особено при лечение на деца. Като цяло, децата понасят по-ниски кумулативни дози и са изложени на особено голям риск от развиване на забавена, животозастрашаваща токсичност спрямо сърцето, включително вентрикуларна дисфункция, сърдечна недостатъчност и/или аритмия, когато са били изложени допълнително и на лъчева терапия и агресивна съпътстваща терапия или когато лечението е започнало в ранна възраст. Освен това изглежда, че момчетата са по-предразположени от момчетата да развият кардиотоксичност от бавен тип след лечение с доксорубицин. Сърдечната функция трябва да бъде следена преди, по време на и след химиотерапия с доксорубицин, като се използва ЕКГ, ултразвукова кардиография и MUGA-сканиране.

Нарушения на белите дробове

След интравезикална инстилация на доксорубицин са били наблюдавани изолирани случаи на тежки системни реакции, включващи оток на носната лигавица, тахипнея и диспнея. При едно изследване е била наблюдавана лъчева пневмония със смъртоносни усложнения след комбинирана химиотерапия, състояща се от доксорубицин, метотрексат и циклофосфамид. Настъпването на диспнея трябва преди всичко да бъде разглеждано като знак за предизвикано от антрациклин увреждане на сърдечния мускул.

Стомашно чревни нарушения

Доксорубицинът има силен еметогенен потенциал. Относително тежко гадене и повръщане настъпват при около 80% от пациентите през първия ден на лечението, а също и след това. Препоръчва се антиеметична профилактика. Освен това, може да настъпи загуба на апетит, както и разязвяване на лигавицата на устата, гърлото, хранопровода и червата, което може, при по тежките случаи, да доведе до инфекции. Може да се появи и диария, като резултат от потискане на пролиферацията на чревния епител. Били са наблюдавани изолирани случаи на некроза на дебелото черво с масивен кръвоизлив и тежки инфекции във връзка с комбинирано лечение с цитарабин. След лъчева терапия, прилагането на доксорубицин може да предизвика езофагит, което е възможно да доведе до стесняване на хранопровода.

Забележка:



Прилагането на доксорубицин трябва да се спре докато съществува възпаление, разязвяване или диария.

Хепато-билиарни нарушения

Често е наблюдавано преходно и в повечето случаи маргинално увеличаване на следните лабораторни стойности: SGOT, SGPT и/или билирубин. Това настъпва обикновено 10 – 14 дни след прилагането на доксорубицин и обикновено е обратимо до една седмица след спирането му.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Обикновено, настъпващата пълна или частична алопеция е в повечето случаи обратима след спирането на лечението. Освен това – в редки изолирани случаи – е било наблюдавано следното: хиперпигментация по крайниците и по ноктите, изприщване, зачервяване, уртикария и венозно възпаление, дължащо се на инжектиране в по-малки вени.

Инжектиране извън вената в околните тъкани, редовно води до най-тежки случаи на тъканна некроза. Големината на разраняване на кожата зависи от излязлото извън вената количество. Придружава се от болка и трудно заздравяващи язви. Поради това, прилагането на доксорубицин, трябва да става стриктно интравенозно.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Често, след прилагане в пикочния мехур, е съобщавано за настъпване на възпаление на мехура, придружено от болка, често уриниране, кръв в урината и спазми. Рядко е наблюдавана проява на остра бъбречна недостатъчност. Възможни са необратими смущения в развитието на зародиша, доксорубицина има мутагенно и тератогенно действие. В интервал от 24 часа след прилагането на доксорубицин, често настъпва незначително червено оцветяване на урината, което се дължи на цвета на антрациклина.

Може да настъпи хиперурикемия с последваща нефропатия, като резултат от масивното разпадане на туморните клетки.

Други нежелани реакции

Рядко са били наблюдавани реакции на свръхчувствителност, включваща уртикария, преходен пруритус, ангиоедема, оток на клепачите и езика и дихателна недостатъчност.

Съобщено е също и за: ставни болки, болки в областта на инжектиране, конюнктивит, засилено слъзоотделяне и в един-единствен случай – за генерализирана миастения.

Лъчевите увреждания в процеса на лечението (кожа, бели дробове, езофагус, стомашно-чревна лигавица, сърце) могат да се появят отново, като резултат от прилагането на доксорубицин.

Не може да бъде изключена възможността от поява на вторична неоплазия, като късен страничен ефект.

4.9. Предозиране

Специален антидот за доксорубицин не е известен.

Остро отравяне може да се прояви, например до 24 часа, като сърдечна недостатъчност, включваща стенокардия, ангина пекторис и инфаркт на миокарда. В този случай трябва да се направи консултация с кардиолог.



По-нататъшни признаци за предозиране са тежки миелосупресия, която настъпва обикновено 10 – 14 дни след започване на лечението, и тежко възпаление на лигавицата. Силно изразената миелосупресия трябва да бъде лекувана в болница. Лечението трябва да се провежда чрез заместване на намалелите кръвни компоненти и антибиотици. Може да се наложи поставянето на пациента в стерилна среда.

Прилагането на доксорубицина трябва да се спре веднага, когато се появят признаци на интоксикация.

Хроничната интоксикация се проявява по-специално чрез посочените по-горе признаци за кардиотоксичност. Ако настъпи сърдечна недостатъчност трябва да се потърси консултация с кардиолог.

Вероятно хемодиализата ще бъде безполезна за лечение на интоксикация с доксорубицин, тъй като той има много широк обем на разпределение и приблизително само около 5% от приложената доза се елиминира чрез бъбреците.

Извънвеннознен излив

Случайно попаднала извън вената инжекция, води до локална некроза и тромбофлебит. Чувство на парене в точката на инжектиране/вливане показва, че иглата е поставена извън вената.

Лечение на извънвеннознен излив

В такъв случай инфузията или инжекцията трябва да се спре незабавно. Иглата трябва да остане на мястото, за да може да се изсмуче обратно и след това да се извади. Препоръчва се да се приложи 99% DMSO локално върху място 2 пъти по-голямо от засегнатия участък (4 капки за 10 cm² кожна повърхност) и това трябва да бъде повтаряно три пъти дневно за период най-малко от 14 дни. Поради това, че имат противоположен механизъм на действие, трябва да се провеждат последователно охлаждане на участъка, напр. за намаляване на болката, и прилагане на DMSO (свиване и разширяване на кръвоносните съдове). Прилагането на други мероприятия е дискуссионно и съмнително.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Доксорубицинът е ферментационен продукт на гъбичките *Streptomyces peucetius* и принадлежи на групата на антрациклиновите антибиотици с антинеопластични свойства. Той е директно ефективен, а не изисква метаболитна активация за своята цитотоксичност. Разцепването на гликозидните връзки инактивира доксорубицина. Точният начин на действие е неясен. Обсъждат се следните начини на действие:

- Способността му за свързване с ДНК и последващо вмъкване между базовите двойки, изразяващо се в спъване на стериновата синтеза на ДНК и РНК;
- Образуване на свободни радикали;
- Директно действие на мембраните, както и
- инхибиране на топоизомеразата –II-активност.

5.2. Фармакокинетични свойства



Разпределение

Обемът на разпределение на доксорубицина е значително над обема на общата телесна течност и е съобщено за значителна променливост на обемите при различните индивиди, в диапазон от 500 до 2900 l/m² телесна маса. След интравенозно приложение, доксорубицинът бързо се разпределя в организма. При хора, най-високи концентрации са открити в черния дроб, далака, бъбреците, белия дроб и сърцето. След интравенозно приложение, доксорубицинът има полу-живот на разпределение около 12 минути, което е последвано от двуфазна елиминация с полу-животи от приблизително 3 до съответно 30 – 50 часа.

Доксорубицинът се разпределя бързо в асцитната течност, където той достига нива на концентрация по-високи от тези в серума (“трето пространство”, токсичността нараства!). Очевидно, ниската способност на доксорубицина да прониква през хемато-енцефалната бариера, може да бъде пренебрегната. Проникването обаче се увеличава в случай на метастази в мозъка или церебрална левкемична инфилтрация.

Преминване в кърмата

Доксорубицинът се открива в майчиното мляко.

Метаболизъм / Елиминиране

Доксорубицинът се метаболизира предимно в черния дроб. Най-важният метаболит е силно цитотоксичният доксорубиникол. Били са открити и други, неактивни метаболити.

Доксорубицинът се елиминира предимно чрез черния дроб и жлъчката и 40 – 5 % от приложената доза се екскретира с фекалиите за 7 дни. Само 5 – 15% от приложената доза се екскретира от бъбреците. Нарушена чернодробна функция или жлъчна обструкция има за резултат забавяне на елиминирането и последващо засилване на токсичността, изискващо уточняване на дозата. Свързаният с плазмените протеини доксорубицин е около 75%. Още се спори в литературата; дали пиковите плазмени концентрации или площта, заключена от кривата (AUC), са отговорни за терапевтичния или токсичния ефект на доксорубицина. Въз основа на тези съображения, трябва да се вземе предвид, че AUC и пиковите плазмени концентрации са значително повлияни от начина на приложение (болусна инжекция или продължително вливане).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Изследвания за токсичност са били проведени върху плъхове и мишки (интравенозно прилагане на различни дози mg/kg). LD₅₀ настъпва при около 22 mg/kg при мишките и между 8 и 14 mg/kg при плъховете, в зависимост от периода на наблюдение (при мишки 28 – 91 дни, при плъхове 56 – 182 дни). Тези опити с животни показват значителна, свързана с дозата, остра токсичност.

Хронична токсичност

Клиничният израз на хроничната токсичност на доксорубицина е еквивалентен на този на другите субстанции, използвани в химиотерапията за лечение на злокачествени новообразувания. Все пак доксорубицинът се



различава от другите цитотоксични субстанции по специфичния си кардиотоксичен ефект (ранни прояви, както и кардиомиопатия).

Мутагенен и канцерогенен потенциал

Доксорубин показва значителен мутагенен потенциал върху различни системи. Например, генни мутации са открити при бактериални култури и култури с клетки на бозайници. На базата на тези данни, може да бъде допуснато, че доксорубинът ще оказва промени на човешкия генотип. След еднократно интравенозно приложение при плъхове е било наблюдавано нарастване на броя на туморите при животните след изминаването на доста дълъг период на развитие.

Репродуктивна токсичност

Няма достатъчно данни по отношение на фертилитета, ембрионалната и феталната токсичност при хората.

Според малкото количество налични данни, прекъсване на бременността не е абсолютно необходимо. Все пак, решение по отношение на тази необходимост може да бъде взето индивидуално за всеки отделен случай. Рискът от малформация и функционални увреждания при деца трябва да се разглежда като висок. Във всеки случай, настоятелно се препоръчва кардиологичен преглед и изследване на кръвната картина на фетуса и новородените

Ефектите на репродуктивната токсичност са били изследвани при плъхове и зайци. При женски плъхове, доксорубин в дневни дози от 0,025, 0,050, и 0,2 mg/kg е бил прилаган интравенозно от 14 ден преди раждането до лактационния период. Не са били наблюдавани тежки нежелани реакции при майките. Индексът на фертилитета при групите, на които са били прилагани средни и високи дози, е бил редуциран, макар и незначително.

Мъжки плъхове, които са получили доксорубин постнатално на 6,16, 24 и 45 ден, са показали тежки увреждания на репродуктивните органи и плодовитостта до 16 ден. От 24 ден нататък, ефектът върху телото на репродуктивните органи и броят на сперматозоидите е бил обратим, а след 45 ден не са настъпили никакви ефекти. Ембриотоксични ефекти са настъпили при зайци и плъхове, на които е прилагана дневна доза от 0,2 mg/kg.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

1 флакон Doxorubicin STADA (5,25;75 ml) съдържа:

Натриев хлорид (Sodium chloride), солна киселина (Hydrochloric acid), вода за инжекции (Water for injections).

6.2. Физикохимични несъвместимости:

Доксорубинът не трябва да се смесва с хепарин или с други цитостатици в инфузия. Смесването с алкални разтвори също трябва да се избягва.

Има съобщения за несъвместимост със следните субстанции: алопуринол, алуминий, цефалотин, дексаметазон, диазепам, флуороурацил, фуросемид, галиев нитрат, хепарин хидрокортизон, метотрексат, разтвори за парентерално хранене, пиперацилин, теофилин, вишристин



6.3 Срок на годност

3 години

Разредените разтвори на Doxorubicin STADA®, приготвени за употреба с 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза, са химически и физически стабилни 7 дни, когато се съхраняват на защитени от светлина места, в хладилник или на стайна температура, и 1 ден, когато се съхраняват на светло при стайна температура.

6.4. Специални условия на съхранение

Съхранявайте Doxorubicin STADA® между +2°C и +8°C на защитени от светлина места.

След отваряне, унищожете неизползаното количество.

6.5. Данни за опаковката

Оригинална опаковка на Doxorubicin STADA®:

1x1 флакон, съдържащ 5 ml инжекционен разтвор (2 mg/ml)

1x1 и 1x5 флакона, съдържащ 25 ml инжекционен разтвор (2 mg/ml)

1x1 флакон, съдържащ 75 ml инжекционен разтвор (2 mg/ml)

6.6. Препоръки при употреба

Инструкции за унищожаване на неизползаното количество:

Неизползваният Doxorubicin STADA® и всички материали, които са били в контакт с него, трябва да се унищожат правилно, в съответствие със съществуващите наредби за цитостатични субстанции.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Германия

Tel: +49 6101 603-0

Fax: +49 6101 603-259

8. Регистрационен номер: 20020675/01.08.2002

9. Дата на актуализация на текста

Март 2006

