

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Adriblastina® RD 10 mg powder and solvent for solution for injection/
Адрибластина® РД 10 mg прашок и вехикулум за раствор за инјектирање

Adriblastina® RD 50 mg powder for solution for injection/
Адрибластина® РД 50 mg прашок за раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна супстанција: доксорубицин хидрохлорид.
Една вијала содржи 10 mg доксорубицин хидрохлорид, како лиофилизиран прашок.
Една вијала содржи 50 mg доксорубицин хидрохлорид, како лиофилизиран прашок.

За ексципиентите, види 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Адрибластина® РД 10 mg: прашок и вехикулум за раствор за инјектирање.
Адрибластина® РД 50 mg: прашок за раствор за инјектирање.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Доксорубициноот е индициран за лекување на:

- акутна лимфобластна леукемија;
- акутна миелогена леукемија;
- хронични леукемии;
- Хочкинов и нон-Хочкинов лимфом;
- мултиплен миелом;
- остеосарком;
- Ewing-ов сарком;
- сарком на меките ткива;
- невробластом;
- рабдомиосарком;
- Wilms-ов тумор;
- карцином на дојка, вклучувајќи и случаи на адјувантна терапија кај жени со потврдени позитивни аксиларни лимфни јазли, по ресекција на примарниот карцином на дојката;
- карцином на ендометриумот;
- карцином на овариумот;
- несеминоматозен карцином на тестисите;
- карцином на простатата;
- карцином на преодниот епител на мочниот меур;



- карцином на белите дробови;
- карцином на желудникот;
- примарен хепатоцелуларен карцином;
- карцином на главата и на вратот;
- карцином на тироидејата.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Доксорубицинонот, вообичаено, се администрира како интравенска инјекција. Интравезикалниот и интраартерискиот начин на администрација се употребуваат според индикација.

Интравенска администрација

Вкупната доза на доксорубицинонот, по циклус, може да варира според неговата употреба при специфичен режим на лекување (на пр., даден како монотерапија или во комбинација со други цитостатици) и според индикациите.

Доксорубицинонот треба да се администрира преку прооден систем за интравенска инфузија (0,9% натриум хлорид или 5% раствор на гликоза), не помалку од 3 минути и не повеќе од 10 минути за да се намали ризикот од тромбоза или од перивенозна екстравазација. Директно инјектирање не се препорачува, поради ризикот од екстравазација до која може да дојде дури и во присуство на соодветен повраток на крв во иглата при аспирација (види 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост).

Почетен режим со стандардни дози - при монотерапија, препорачаната стандардна почетна доза на доксорубицинонот по циклус за возрасни е 60-90 mg/m² на телесна површина. Вкупната почетна доза по циклус може да се даде како единечна доза или поделена во 3 последователни дена или дадена на 1. и 8. ден. Под услов да има нормално закрепнување од лек-индуцираната токсичност (особено депресија на коскената срцевина и стоматитис), секој тераписки циклус може да се повторува на секои 3 до 4 недели. Администрацијата на доксорубицинон во неделен режим од 10-20 mg/m² се покажала ефективна. Ако доксорубицинонот се употребува во комбинација со други цитостатици со потенцијално преклопување на токсичноста, препорачаната доза по циклус е во опсег од 30-60 mg/m².

Адјувантна терапија – во голема рандомизирана студија спроведена од страна на National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-15 пациенти со ран карцином на дојка со зафатени аксиларни лимфни јазли, (види 4.8 Несаканите ефекти, 5.1 Фармакодинамски својства) комбиниран дозен режим од AC (doxorubicin 60 mg/m² и cyclophosphamide 600 mg/m²) им бил администриран интравенозно 1. ден на секој 21-дневен циклус од терапијата. Биле администрирани четири циклуси на третман.

Модификации на дозата

При нарушена хепатална функција - намалување на дозата се препорачува кај пациентите со следниве вредности на серумски показатели:

- билирубин 1,2 до 3 mg/dl: 1/2 од препорачаната почетна доза
- билирубин > 3 mg/dl: 1/4 од препорачаната почетна доза

Доксорубицинонот не треба да се администрира кај пациенти со тешко хепатално нарушување (види 4.3 Контраиндикации).

Други специјални групи пациенти - кај пациенти кои претходно примале високи дози, деца, постари лица, дебели пациенти или кај пациенти со неопластична инфилтрација на коскената срцевина, се препорачуваат пониски почетни дози или подолги интервали помеѓу циклусите (види 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост).



Интравезикална администрација

Доксорубициноот администриран интравезикално може да се користи за третман на суперфицијални тумори на мочниот меур или како профилакса за намалување на повторна појава по трансуретрална ресекција. Интравезикалната администрација не е прикладна за лекување инвазивни тумори коишто го пенетрирале мускулниот слој на сидот на мочниот меур. Се препорачуваат инстилации од 30-50 mg во 25-50 ml од физиолошкиот раствор. Во случај на локална токсичност (хемиски циститис), дозата треба да се инститира во 50-100 ml од физиолошкиот раствор. Пациентите може да продолжат да примаат инстилации во неделни до месечни интервали (види **4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост**).

Доксорубициноот треба да се инститира со помош на катетер и да се задржи во мочниот меур 1-2 часа. Во тек на инстилацијата, пациентот треба да се ротира за да се обезбеди најголем контакт на мукозата на мочниот меур со растворот. За да се избегне непотребно разредување со урината, пациентот треба да се информира да не пие течност 12 часа пред инстилацијата. Исто така, пациентот треба да се извести да уринира на крај од инстилацијата.

Интраартериска администрација

Интраартерискиот начин на администрација на доксорубициноот, исто така, се применува за да се постигне силно локално дејство при намалена системска токсичност, кај пациенти со хепатоцелуларен карцином. Бидејќи оваа техника е потенцијално опасна и може да доведе до голема некроза на перфузираното ткиво, интраартеријалната администрација треба да биде изведена само од страна на доктори-специјалисти целосно обучени за оваа техника. Пациентите може да примат инфузија во главната хепатална артерија во дози од 30 до 150 mg/m², во интервали од 3 недели до 3 месеци, а повисоките дози се применуваат кај пациенти со истовремена екстракорпорална елиминација на лекот. Пониски дози се погодни за администрација на доксорубициноот со јодирано масло (види **4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост**).

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на доксорубициноот или на која било друга компонента на препаратот, на други антрациклини или на антрацендиони.

Интравенска употреба:

- перзистирачка миелосупресија,
- тешко хепатално нарушување,
- тешка миокардна инсуфициенција,
- свеж инфаркт на миокардот,
- тешки аритмии,
- претходни третмани со максимални кумулативни дози доксорубицин, даунорубицин, епирубицин, идарубицин, и/или други антрациклини или антрацендиони (види **4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост**).

Интравезикална употреба:

- инфекции на уринарниот тракт
- воспаление на мочниот меур
- хематурија

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Општи – доксорубициноот треба да се администрира само под надзор на доктори, искусни во употребата на цитотоксична терапија.



Пациентите треба да закрепнат од акутната токсичност на претходниот цитостатски третман (како стоматитис, неутропенија, тромбоцитопенија и генерализирани инфекции), пред почетокот на лекувањето со доксорубицин.

Системскиот клиренс на доксорубицинот е редуциран кај пациенти со зголемена телесна тежина (> 130% од идеалната телесна тежина) (види 4.2 Дозирање и начин на употреба, Други специјални групи пациенти).

Срцева функција – кардиотоксичноста е еден од ризиците на третманот со антрациклини, која може да се манифестира како рана (на пр., акутна) или задоцнета (на пр., одложена).

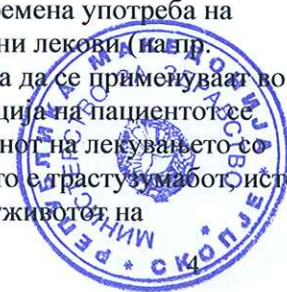
Рана (акутна) кардиотоксичност: раната кардиотоксичност на доксорубицинот се манифестира, главно, со синус тахикардија и/или абнормалност во електрокардиограмот (ЕКГ), како што се неспецифичните ST-T бран промени. Опишани се тахиаритмии, вклучувајќи предвремени вентрикуларни контракции, вентрикуларна тахикардија и брадикардија, како и атриовентрикуларен блок и блок на гранки. Овие ефекти обично не предвидуваат последователен развој на одложената кардиотоксичност, ретко се од клиничко значење и обично не се причина за прекинување на терапијата со доксорубицин.

Задоцнета (одложена) кардиотоксичност: одложената кардиотоксичност, обично, се развива подоцна во текот на терапијата со доксорубицин или во рок од 2 до 3 месеци по нејзиното завршување, но опишани се и уште позадоцнети случаи, од неколку месеци до повеќе години по завршувањето на терапијата. Одложената кардиотоксичност се манифестира со намалена ејекциона фракција на левата комора (LVEF) и/или знаци и симптоми на конгестивна срцева слабост (CHF) како диспнеја, пулмонален едем, застојни отоци, кардиомегалија и хепатомегалија, олигурија, асцитес, плеврален излив и галопен ритам. Исто така, биле опишани субакутни ефекти како перикардитис/миокардитис. Животозагрозувачката CHF претставува најтешка форма на антрациклин-индуцирана кардиомиопатија и претставува кумулативна дозно-лимитирана токсичност на лекот.

Срцевата функција треба да се процени пред пациентите да ја започнат терапијата со доксорубицин и мора да се следи за време на терапијата, со цел да се намали ризикот од појава на тешко срцево нарушување. Ризикот може да се намали со редовно следење на LVEF во тек на терапијата и брзо прекинување на доксорубицинот при појава на првите знаци на нарушена срцева функција. Соодветниот квантитативен метод за повторна процена на срцевата функција (евалуација на LVEF) вклучува радионуклидна ангиографија (multi-gated radionuclide angiography - MUGA) или ехокардиографија (ЕЧНО). Се препорачува основна процена на срцевата функција со ЕКГ, и MUGA скен или ЕЧНО, посебно кај пациентите со ризик фактори за зголемена кардиотоксичност. Треба да се извршат повторни определувања на LVEF со MUGA или ЕЧНО, особено при примена на повисоки, кумулативни дози на антрациклини. Техниката што се користи за процена, треба да биде постојана во текот на лекувањето.

Веројатноста за развој на CHF, се проценува на околу 1% до 2% при кумулативна доза од 300 mg/m², полека зголемувајќи сè до вкупната кумулативна доза од 450-550 mg/m². Потоа, ризикот за развој на CHF нагло се зголемува, и се препорачува да не ја надмине максималната кумулативна доза од 550 mg/m².

Ризик факторите за кардиотоксичност вклучуваат активна или неактивна кардиоваскуларна болест, претходна или истовремена радиотерапија во пределот на медијастинумот/перикардот, претходна терапија со други антрациклини или антрацендиони и истовремена употреба на други лекови, супресори на срцевата контрактилност или кардиотоксични лекови (на пр. трастузумаб). Антрациклините, вклучително и доксорубицинот, не треба да се применуваат во комбинација со други кардиотоксични лекови, освен ако срцевата функција на пациентот се следи внимателно. Пациентите коишто примаат антрациклини по прекинување на лекувањето со други кардиотоксични агенси, особено оние со долг полуживот, како што е трастузумабот, исто така може да имаат зголемен ризик за развој на кардиотоксичност. Полуживотот на



трасузумабот е околу 28,5 дена и може да е присутен во циркулацијата и до 24 недели. Затоа, кога е можно, лекарите треба да избегнуваат терапија базирана на антрациклини до 24 недели по прекилот на лекувањето со трасузумаб. Ако антрациклините се користат пред овој период, се препорачува внимателно следење на срцевата функција.

Срцевата функција мора да биде внимателно следена кај пациенти кои примаат високи кумулативни дози и кај оние со ризик фактори. Сепак, при употребата на доксорубицилот, може да се појави кардиотоксичност и при пониски кумулативни дози, независно од кардијалните ризик фактори.

Деца и адолесценти имаат зголемен ризик за развивање на одложена кардиотоксичност по администрација на доксорубицин. Женските деца можат да имаат поголем ризик од машките деца. Се препорачуваат периодични контролни срцеви проверки за следење на овој ефект.

Веројатно, токсичноста на доксорубицилот и на другите антрациклини или антрацендиони има адитивен карактер.

Хематолошка токсичност – како и другите цитостатици и доксорубицилот може да предизвика миелосупресија. Хематолошкиот статус треба да се одреди пред и за време на секој циклус на терапија со доксорубицин, вклучувајќи ги и диференцијалните бели крвни клетки. Дозно-зависната, реверзибилна леукопенија и/или гранулоцитопенија (неутропенија) е најзабележана појава на хематолошка токсичност на доксорубицилот и најчеста акутна дозно-лимитирана токсичност на овој лек. Леукопенијата и неутропенијата ги достигнуваат најниските нивоа околу 10. до 14. ден по употребата на лекот; леукоцитите/неутофилите во повеќето случаи се враќаат на нормалните вредности до 21. ден. Може да се појават тромбоцитопенија и анемија. Клиничките последици на тешката миелосупресија вклучуваат треска, инфекции, сепса/септикемија, септичен шок, хеморагии, хипоксија на ткивата или смрт.

Секундарна леукемија – секундарната леукемија, со или без предлеукемична фаза, е опишана кај пациентите лекувани со антрациклини (вклучително и доксорубицин). Секундарната леукемија е почеста кога овие лекови се применуваат во комбинација со ДНК-оштетувачки антинеопластични препарати, радиотерапија, кај пациенти кои се премногу третирани со цитостатици или кога дозите на антрациклини биле зголемени. Оваа леукемија може да има латентен период од 1 до 3 години.

Гастроинтестинални промени – доксорубицилот е еметоген. Мукозитисот/стоматитисот обично се појавуваат брзо по употребата на лекот и ако се во тежок облик, за неколку денови може да прогредираат до улцерации на мукозата. Повеќето пациенти закрепнуваат од оваа несакана реакција до третата недела од терапијата.

Хепатална функција – главниот пат за елиминација на доксорубицилот е преку хепато-билијарниот систем. Вкупниот серумски билирубин треба да биде евалуиран пред и во тек на терапијата со доксорубицин. Кај пациентите со покачен билирубин може да има побавен клиренс на лекот и зголемување на општата токсичност, затоа кај нив се препорачуваат пониски дози (види 4.2 Дозирање и начин на употреба, *При нарушена хепатална функција*). Пациентите со тешко хепатално нарушување не треба да примаат доксорубицин (види 4.3 Контраиндикации).

Ефекти на местото на инјектирање – инјектирањето на лекот во мал крвен сад или повеќекратно инјектирање во една иста вена може да резултира со флебосклероза. Ризикот од развивање флебитис/тромбофлебитис на местото на инјектирање може да се намали, ако се следат препорачаните процедури за администрација (види 4.2 Дозирање и начин на употреба).

Екстравазација – екстравазацијата на доксорубицин во тек на интравенска инјекција може да предизвика локални болки, тешки лезии на ткивото (создавање везикули, тежок целулитис) и



некроза. При појава на знаци и симптоми на екстравазација, за време на интравенската администрација на доксорубицин, инфузијата треба веднаш да се прекине.

Tumor-Lysis Syndrome – доксорубициноот, поради екстензивниот катаболизам на пурините, може да предизвика хиперурикемија, придружено со брзо лек-индуцирано лизирање на неопластичните клетки (tumor-lysis syndrome). Нивоата на уричната киселина, калиумот, калциум фосфатот и креатининот во крвта треба да се евалуираат по првичниот третман. Хидратацијата, алкализирањето на урината и профилаксата со алопуринол, може да ја спречат хиперурикемијата и да ги намалат потенцијалните компликации од tumor-lysis syndrome.

Ефекти на имunosупресија/Зголемена подложност на инфекции – администрацијата на живи или живи-атенуирани вакцини кај пациенти имунокомпромитирани од хемотерапевтски агенси, меѓу кои и доксорубициноот, може да доведе до сериозни или до фатални инфекции. Вакцинација со жива вакцина треба да се избегнува кај пациенти кои примаат доксорубицин. Мртви или неактивни вакцини можат да се администрираат, но одговорот од овие вакцини може да биде ослабен.

Друго – доксорубициноот може да ја потенцира токсичноста на други антиканцерски терапии. Егзацербација на циклофосфамид-индуциран хеморагичен цистит и зголемена хетатотоксичност од 6-меркаптопурин биле пријавени. Радијација-индуцирани токсичности (на миокардот, мукозите, кожата и црниот дроб), исто така, биле пријавени.

Како и кај другите цитостатици, и при употребата на доксорубицин, можни се случаи на тромбоза и тромбоемболии, вклучително и пулмонална емболија (во некои случаи може да биде фатална).

Дополнителни предупредувања и мерки на претпазливост кај други начини на администрација

Интравезикален начин – администрацијата на доксорубициноот може да предизвика симптоми на хемиски циститис (како дизурија, полиурија, ноктурија, странгурија, хематурија, непријатност во мочниот меур, некроза на сидот на мочниот меур) и констрикција на мочниот меур. Посебна претпазливост е потребна за проблеми при катетеризација (на пр., опструкција на уретрата поради масивни интравезикални тумори).

Интраартеријски начин – интраартериската администрација на доксорубициноот (транскатетерска артериска емболизација) може да се користи при локална или регионална терапија на примарен хепатоцелуларен карцином или метастази на црниот дроб. Интраартериската администрација може да предизвика (дополнително кон системската токсичност, квалитативно слична на онаа забележана при интравенската администрација на доксорубициноот) гастродуоденални улкуси (најверојатно поради рефлукс на лековите во гастричната артерија) и стеснување на жолчните канали, поради лек-индуцираниот склерозирачки холангитис. Овој начин на употреба може да доведе до голема некроза на перфузираното ткиво.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Доксорубициноот обично се користи во комбинација со други цитотоксични лекови. Може да се појави дополнителна токсичност, особено во однос на ефектите врз коскената срцевина/хематолошкиот систем и гастроинтестиналниот тракт (види 4.4 **Посебни предупредувања и мерки на претпазливост**). Употреба на доксорубицин кај комбинираната хемотерапија со други потенцијално кардиотоксични лекови, како и истовремената употреба на други кардиоактивни лекови (на пр., блокатори на калциумовите канали), бара следење на срцевата функција за време на терапијата. Промените во хепаталната функција, предизвикани



од комбинираната терапија, може да влијаат на метаболизмот, фармакокинетиката, терапевтската ефикасност и/или токсичноста на доксорубициноот. Паклитакселот, применет пред доксорубициноот, може да доведе до зголемени плазма-концентрации на доксорубициноот и/или неговите метаболити. Некои податоци укажуваат на тоа дека овој ефект е минорен, кога антрациклиноот се администрира пред паклитакселот.

4.6 Бременост и доење

(види 5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот)

Нарушување на фертилитетот

Кај жени, доксорубициноот може да предизвика неплодност за време на употребата на лекот. Доксорубициноот може да предизвика аменореја. Овулацијата и менструацијата може да се појават по завршувањето на терапијата, иако предвремена менопауза може да се случи. Кај мажи, доксорубициноот е мутаген и може да предизвика хромозомско оштетување на сперматозоидите. Олигоспермијата или азоспермијата може да бидат постојани; но бројот на сперматозоиди, во некои случаи, може да се врати на нормоспермични вредности. Ова може да се појави неколку години по завршувањето на терапијата. Мажите подложени на третман со доксорубицин треба да користат ефективни методи за контрацепција.

Бременост

Ембриотоксичниот потенцијал на доксорубициноот бил потврден *in vitro* и *in vivo*. Даден на женски стаорци пред и за време на парење, бременост и лактација, доксорубициноот бил токсичен и за женките и за фетусите. Доксорубициноот се поврзува со појавата на оштетување на плодот, кога е администриран кај бремена жена. Ако жената прима доксорубицин за време на бременоста или забремени додека го зема лекот, треба да биде известена за потенцијалната опасност за плодот.

Доилки

Доксорубициноот се излучува во мајчино млеко (види 5.2 Фармакокинетски својства). Жените не треба да дојат додека се на третман со доксорубицин.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за управување со машини

Не се познати ефектите кои влијаат врз способноста за возење или за управување со машини.

4.8 Несакани дејства

Следниве несакани дејства се пријавени, а се асоцирани од терапијата со доксорубицин:

Инфекции и инфестации: инфекција, сепса/септикемија;

Бенигни и малигни неоплазми: акутна лимфоцитна леукемија, акутна миелогена леукемија;

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем: леукопенија, неутропенија, анемија, тромбоцитопенија;

Нарушувања на имунолошкиот систем: анафилакса;

Нарушувања на метаболизмот и на исхраната: анорексија, дехидратација, хиперурикемија;

Нарушувања на очите: конјунктивитис/кератитис, солзење;

Кардиоваскуларни нарушувања: синус тахикардија, тахиаритмија, атриовентрикуларен и блок на гранки, конгестивна срцева слабост;

Васкуларни нарушувања: хеморагии, топли бранови, флебитис, тромбофлебитис, тромбоемболизам, шок;

Гастроинтестинални нарушувања: гадење/повраќање, мукозитис/стоматитис, хиперпигментација на оралната мукоза, езофагитис, абдоминална болка, гастрични ерозии, крвавење од гастроинтестиналниот тракт, дијареја, колитис;



Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво: алопеција, локална токсичност, исип/јадеж, промени на кожата, хиперпигментации на кожата и на ноктите, фотосензитивност, хиперсензитивност на озрачена кожа (кожни промени како при радијација), уртикарија, акрален еритем, палмарно плантарна еритродизестезија;

Нарушувања на уринарниот тракт и на бубрезите: црвено обојување на урината 1 до 2 дена по администрацијата;

Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојката: аменореја, олигоспермија, азооспермија;

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација: астенија, треска, настинка;
Тестови: ЕКГ абнормалности, асимптоматско намалување на ејекционата фракција на левата комора, промени во нивоата на трансминазите.

Несакани дејства кај пациентите со ран карцином на дојка кои примаат доксорубицин и адјувантна терапија: податоците за безбедноста на лекот се собрани од околу 2300 жени, кои учествувале во рандомизирана, отворена студија (NSABP B-15) оценувајќи ја употребата на АС наспроти СМФ во третманот на ран карцином на дојка, со зафатени аксиларни лимфни јазли. Повеќето релевантни несакани дејства, пријавени во оваа студија, биле во согласност со безбедносниот профил за несакани дејства на доксорубициноот. Врз база на оваа студија е објавен дополнителен несакан ефект: зголемена телесна тежина.

4.9 Предозирање

Акутното предозирање со доксорубицин ќе резултира со тешка миелосупресија (главно, леукопенија и тромбоцитопенија), гастроинтестинални токсични ефекти (главно, мукозитис) и акутни срцеви компликации.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: антрациклини и слични супстанции.

АТС код: L01DB01

5.1 Фармакодинамски својства

Доксорубициноот е антрацикличен антибиотик, изолиран од култури на *Streptomyces peucetius* var. *caesius*.

Цитотоксичниот ефект на доксорубициноот врз малигните клетки и неговите токсични ефекти на разни органи се мисли дека се поврзани со интеркалација на нуклеотидни бази и активностите на доксорубицин поврзани со врзувањето за липидите од клеточна мембрана. Интеркалацијата ја инхибира нуклеотидната репликација и дејството на ДНК и РНК полимеразите. Интеракцијата на доксорубициноот со топоизомераза II во формирањето ДНК-раскинувачки комплекси претставува важен механизам на цитоцидалната активност на доксорубицин.

5.2 Фармакокинетски својства

-Дистрибуција: иницијалниот полуживот на дистрибуција од околу 5 минути сугерира брзо навлегување на доксорубицин во ткивото, додека неговата бавна елиминација од ткивата е резултат на терминалниот полуживот на елиминација од 20 до 48 часа. Стабилниот волумен на дистрибуција се движи од 809-1214 L/m² и е показател за екстензивно навлегување на лекот во ткивата. Врзувањето на доксорубициноот и неговиот главен метаболит, доксорубинол, за плазма протеините е околу 74-76% и е независен од плазма концентрацијата на доксорубициноот до 1,1 µg/mL.

Максималната концентрација на доксорубициноот во млекото на доилки по 24 часа од третманот е за околу 4,4 пати поголема од концентрација во плазмата. Доксорубициноот бил присутен во млекото до 72 часа по терапија со 70 mg/m² доксорубицин дадени како 15-минутна



интравенозна инфузија и 100 mg/m^2 цисплатин како 26-часовна интравенозна инфузија. Максималната концентрација на доксорубицинолот во млекото за 24 часа била $0,11 \text{ } \mu\text{g/mL}$ и AUC до 24 часа бил $9,0 \text{ } \mu\text{g.h/mL}$, додека AUC за доксорубицинолот бил $5,4 \text{ } \mu\text{g.h/mL}$.

Доксорубицинолот не ја поминува крвно-мозочната бариера.

-Метаболизам: Ензимската редукција во позицијата 7 и раскинување на врската со агликоните за кои е поврзан шеќер даунозамин е придружено со формирање на слободни радикали чија локална продукција може да придонесе за кардиотоксичната активност на доксорубицин. Диспозицијата на доксорубицинолот (DOX-OL) кај пациенти е со лимитирана брзина на формирање, со терминален полуживот на DOX-OL сличен на доксорубицин. Релативната изложеност на DOX-OL, односно односот помеѓу AUC на DOX-OL и AUC на доксорубицин, во споредба со доксорубицин е помеѓу 0,4 и 0,6.

-Екскреција: плазма клиренсот е во опсег од $324\text{-}809 \text{ mL/min/m}^2$ во зависност дали преобладава билијарната или уринарната екскреција. Околу 40% од дозата се појавува во жолчката во период од 5 дена, додека само 5 до 12% од лекот и неговите метаболити се појавуваат во урината во текот на истиот период. Во урината, <3% од дозата се елиминира како DOX-OL во период од повеќе од 7 дена.

Системскиот клиренс на доксорубицинолот е значително намален кај жени со зголемена телесна тежина (поголема од идеалната телесна тежина за 130%). Значајна редукција на клиренсот е забележана кај пациенти со зголемена телесна тежина, без каква било промена во волуменот на дистрибуција, споредено со пациенти со нормална телесна тежина (помала од идеалната телесна тежина за 115%) (види 4.2 Дозирање и начин на употреба, Други специјални групи пациенти).

Фармакокинетика кај одредени популации

Педијатрија: по администрација на доза од 10 до 75-mg/m^2 доксорубицин кај 60 деца и адолесценти на возраст од 2 месеци до 20 години, доксорубицин вообичаениот клиренс на доксорубицин е $1443 \pm 114 \text{ mL/min/m}^2$. Понатамошна анализа покажала дека клиренсот кај 52 деца поголеми од 2 години (1540 mL/min/m^2) бил зголемен во споредба кај возрасни. Сепак, клиренсот кај новороденчиња помлади од 2 години (813 mL/min/m^2) бил намален во споредба со оној кај постари деца и се приближува на опсегот на вредностите на клиренсот утврдени кај возрасни (види 4.2 Дозирање и начин на употреба и 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост).

Геријатрија: при проценка на фармакокинетиката кај постари лица (≥ 65 години), не се препорачува приспособување на дозата во однос на возраста.

Пол: објавена клиничка студија која вклучува 6 мажи и 21 жени без претходна терапија со антрациклини укажува на значително повисок среден клиренс на доксорубицин кај мажи во споредба со жени (1088 mL/min/m^2 наспроти 433 mL/min/m^2). Сепак, терминалниот полуживот на доксорубицин бил подолг кај мажи во споредба жените (54 наспроти 35 часа).

Раса: Нема проценка за влијанието на расата врз фармакокинетиката на доксорубицин.

Хепатално оштетување: клиренсот на доксорубицин и доксорубицинолот е редуциран кај пациенти со нарушена хепатална функција (види 4.2 Дозирање и начин на употреба, При нарушена хепатална функција).

Ренално оштетување: нема проценка за влијанието на реналната функција врз фармакокинетиката на доксорубицин.



5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ

Карциногенеза и мутагенеза

Доксорубицинонот бил генотоксичен во серија *in vitro* или *in vivo* тестови. Зголемена инциденца на тумори на дојка била пријавена кај стаорци, како и тенденција за задоцнета и прекината фоликуларна матурација била забележана кај кучиња.

Нарушување на фертилитетот

Доксорубицинонот бил токсичен за машките репродуктивни органи во студии со животните, предизвикувајќи тестикларна атрофија, дифузна дегенерација на семиниферните тубули и хипоспермија.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

Адрибластина® РД 10 mg: метил р-хидроксibenзоат, лактоза.; растворувач: вода за инјекции.
Адрибластина® РД 50 mg: метил р-хидроксibenзоат, лактоза.

6.2 Инкомпатибилност

Доксорубицин не треба да се меша со други лекови. Треба да се избегнува контакт со алкални раствори, бидејќи може да доведе до хидролиза на доксорубицинонот. Доксорубицинонот не треба да се меша со хепарин, поради хемиска инкомпатибилност, што може да доведе до преципитација.

6.3 Рок на траење

4 (четири) години.

6.4 Посебни мерки на чување

Да се чува на температура под 25°C.

Да не се чува во фрижидер/замрзнувач.

Реконституираниот раствор да се чува, заштитен од светлина, во тек на 24 часа, на собна температура, а 48 часа во фрижидер (2 до 8°C).

Чувањето на реконституираниот раствор може да резултира со појава на гел, кој во тек на два до четири часа, на контролирана собна температура од 15-25°C повторно се враќа во состојба на слабовискозен до течен раствор.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦАТА!

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Безбојна стаклена вијала со гумен чеп и со алуминиумско капаче.

Ампула од неутрално стакло.

Кутија со 1 вијала од 10 mg доксорубицин хидрохлорид + ампула од 5 ml растворувач.

Кутија со 1 вијала од 50 mg доксорубицин хидрохлорид.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на употребениот лек или на отпадните материјали и ракување со лекот

Подготовка на лиофилизираниот прашок за интравенска администрација. Растворете во натриум хлорид/вода за инјекции. Содржината на вијалата е под негативен притисок. За да се намали формирањето аеросол за време на подготовката, иглата треба да се намести особено внимателно.



Инхалација на кој било аеросол, произведен во текот на реконституцијата, мора да се избегне.

Мерки за безбедност

Се препорачуваат следните мерки на безбедност поради токсичната природа на овој лек:

- Персоналот треба да биде добро обучен за правилна техника на реконституција и ракување;
- Бремените жени од персоналот треба да се исклучат од ракување со овој лек;
- Членовите од персоналот кои ракуваат со лекот треба да носат заштитна облека: очила, мантил, маска и ракавици за еднократна употреба;
- Треба да има назначен простор за реконституција на лекот (најдобро под ламинарен проточен систем); работната површина треба да биде заштитена со апсорбентна хартија со пластифицирана позадина, за еднократна употреба;
- Сите артикли употребени за реконституција, администрација или за чистење, вклучително и ракавиците, треба да се фрлат во кеси за високоризичен отпад за еднократна употреба, за запалување на многу високи температури;
- Ако некои предмети случајно се загадат со препаратот, треба да се потопат во раствор од натриум хипохлорит (1%) и потоа добро да се исплакнат со многу вода;
- Сите материјали употребени за чистење треба да се отстранат, како што е наведено претходно;
- Во случај на контакт со кожата, темелно да се измие засегнатата област со сапун и со вода или со раствор на натриум бикарбонат. Да не се трие кожата со помош на тврда четка;
- Во случај на контакт со окото(очите), истегнете го назад капакот на засегнатото око (очи) и исплакнете го обилно со вода, во период од најмалку 15 минути. Потоа, неопходен е преглед од доктор-специјалист;
- Секогаш да се измијат рацете по отстранувањето на ракавиците.

7. НОСИТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД КОНС ДООЕЛ
Бул. Александар Македонски 12,
1000 Скопје, Р. Македонија

Производител
Actavis Italy S.p.A
10 Viale Pasteur
20014 Нервиано (Милано), Италија
За PFIZER INC, Њујорк, САД

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

09.03.2000 / ___

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2009 г.

Октомври 2009

