

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

DOXORUBICIN EBEWE 2 mg/ml концентрат за раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml содржи 2 mg доксорубицин хидрохлорид.

За полната листа на ексципиенси, види секција 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Концентрат за раствор за инфузија

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Доксорубицин се користи во следниве индикации: саркоми на меките ткива и остеогени саркоми, Hodgkin-ови и не-Hodgkin-ови лимфоми, акутна лимфобластична леукемија и акутна миелобластична леукемија, карциноми на тироидната жлезда, дојките, овариумите, мочниот меур, ситно-клеточен бронхоген карцином и неуробластом.

Доксорубицин дава позитивни резултати кај суперфициелни тумори на мочниот меур кога се дава интравезикално.

Исто така, добиени се позитивни резултати и кај мултипен миелом, карцином на ендометриумот, карцином на цервиксот, Wilms-ов тумор, тумор на главата и вратот, гастричен карцином, карцином на панкреасот, простатата, тестисите и хепарот.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Доксорубицин може да се дава како

- интравенска (болус) инјекција во тек на 2-5 минути или како континуирана инфузија во инфузија на натриум хлорид 0,9% која веќе тече, интравенска инјекција на декстроза 5% или натриум хлорид и декстроза интравенски инјекции.
- преку интравенска инфузија по разредување со натриум хлорид 0,9% w/v интравенска инјекција, интравенска инјекција на декстроза 5% w/v или натриум хлорид и декстроза интравенски инјекции.

Болус инјекциите предизвикуваат повисоки плазматски концентрации и поради тоа се повеќе кардиотоксични.

Доза за возрасни

Монотерапија

Дозата зависи од типот на туморот, срцевата или хепаталната функција и истовремената хемотерапија.

Препорачана доза како монотерапија:

Најчесто препорачана доза како монотерапија е $60-75 \text{ mg/m}^2$ телесна површина со интравенозна инјекција на секои три недели. алтернативна доза од 20 mg/m^2 интравенски, во тек на 3 последователни дена, еднаш на секои 3 недели.

Максималната кумулативна севкупна доза од 550 mg/m^2 не смее да се надмине.

Администрација на доксорубицин на неделни режими била ефикасна како и 3-неделен режим со намалување на срцевата токсичност. Препорачаната доза е 20 mg/m^2 неделно, иако е забележан објективен одговор со дози помеѓу 6 и 12 mg/m^2 .



Комбинирана терапија

Дозата треба да се намали кога лекот се комбинира со други цитостатски лекови со било каква слична токсичност.

Максималната кумулативна севкупна доза од 400 mg/m² не смее да се надмине ако пациентот прима медијастинална ирадијација, има истовремено срцево заболување, или се третира со други кардиотоксични, не-антрациклински онколитици.

Подесување на дозата кај специфични групи на пациенти

Хепатална дисфункција:

Дозата треба да се редуцира кај пациенти со пореметување на хепаталната функција.

Дозата на доксорубицин треба да се подеси според следново:

- серумски билирубин 12-30 mg - 50% од нормалната доза
- билирубин >30 mg - 25% од нормалната доза

Бубрежна дисфункција:

Генерално, пореметена бубрежна функција не налага намалување на дозата.

Пациенти со срцев ризик:

Кај пациенти со зголемен ризик од кардиотоксичност, треба да се разгледа времетраењето на третманот од 24 часа преку континуирана инфузија, повеќе отколку болус инјекција. На овој начин, кардиотоксичноста може да е помалку честа, без редукција во терапевтската ефикасност. Пред секој циклус треба дополнително да се мери ежекционата фракција.

Ризикот од развој на кардиомиопатија постепено се зголемува со дозата. Кумулативна севкупна доза од 450-550 mg/m² не смее да се надмине.

Во случај на преегзистирачко срцево заболување или претходна радиотерапијана срцето или медијастинумот, треба да се избегнуваат кумулативни дози од повеќе од 400 mg/m².

Во комбинација со други онколитици се даваат дози од 50-75 mg/m².

Миелосупресијата може да е поизразена поради адитивните ефекти на лековите.

Дозирање кај деца:

Дозата кај деца треба да се намали бидејќи кај нив има зголемен ризик од кардиотоксичност (особено задоцнета кардиотоксичност); поради тоа се препорачува непрекината евалуација на срцевата работа. Треба да се антиципира миелотоксичноста, која се јавува на 10 до 14 ден по отпочнувањето на третманот, но ова е најчесто следено со брз опоравок поради големата резерва на коскената срж кај децата во споредба со возрасните.

Суперфицијален карцином на мочниот меур и карцином на меурот in situ

Препорачаната доза е 50 mg во 50 ml физиолошки раствор, администрирана интравезикално преку стерилан катетер. Иницијално, дозата се дава неделно, подоцна на месец. Оптималното времетраење третманот сеуште не е утврдено; тоа се движи од 6 до 12 месеци.

Ограничувањата кои се однесуваат на максималната кумулативна доза, како и со интравенска администрација, не се однесуваат на интравезикална администрација, затоа што системската апсорпција на доксорубицин е незначителна.

Бидете особено претпазливи при администрацијата да избегнувате можност од перивенозна инфилтрација која би резултирала со локална некроза и тромбофлебитис.

Доксорубицин не смее да се дава интратекално или интрамускулно, субкутано или со долготрајна инфузија. Доксорубицин не смее да се меша со хепарин и 5-флуороурацил, затоа што се формираат преципитати.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Пречувствителност кон активната материја, хемиски поврзани препарати или кон било кој од ексципиентите.



Доксорубицин е контраиндициран кај пациенти со изразена миелосупресија (на пр. предизвикана со претходен антитуморски третман), кај пре-егзистирачка или акутна срцева инсуфициенција или кај пациенти кои претходно ја примиле максималната кумулативна доза на доксорубицин или даунорубицин. Не се советува повторување на третманот во присуство на букална улцерација; ова може да предходи на премониторни букални сензации. Бременост и доење.

Доксорубицин не смее да се користи интравезикално за третман на карцином на меурот кај пациенти со уретрална стеноза кои не можат да бидат катетеризирани. Интравезикалниот начин на администрација не треба да се обидува кај пациенти со инвазивни тумори кои пенетрирале во зидот на меурот, инфекции на уринарниот тракт или инфламаторни состојби на меурот.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Почетното лекување со доксорубицин бара непосредно и често следење на пациентот. Поради појава на голема депресија на коскена срж, треба внимателно треба да се контролира бројот на леукоцитите и еритроцитите. Со препорачаните дози, обично се јавува транзитрна леукопенија, која ја достигнува најниската точка 10-14 дена по отпочнување на терапијата и со појава на обновување 21-от ден. Пред, а евентуално и за време на лекувањето, се препорачува контрола на функцијата на црниот дроб со стандардни клинички лабораториски испитувања (SGOT, SGPT, алкална фосфатаза, билирубин, BSP).

Мора да се посвети посебно внимание на кардијалната токсичност на доксорубицин. Иако ризикот од срцева инсуфициенција е многу мал ($< 1\%$), кога кумулативната доза е под 550 mg/m^2 , таквиот ризик значително се зголемува кога ќе се пречекори препорачаната граница од 55 mg/m^2 . Границата е пониска (400 mg/m^2) кај пациенти кои биле подвргнати на радиотерапија врз медиастиналната површина. Вкупната доза на доксорубицин дадена на секој пациент треба да зависи од тоа дали претходно или истовремено се земале некои други потенцијално кардиотоксични лекови, како што се циклофосфамид и даунорубицин. Срцева инсуфициенција може да настане неколку недели по повлекувањето на терапијата со доксорубицин и често пати не се потпомага со традиционалната кардијална помошна терапија. Се препорачува да се изврши рутинска ЕКГ контрола пред и после секое лекување. ЕКГ промени како што се израмнување на Т-бранот или инверзија и S-T депресија или пак аритмии не мора да значат да се прекине терапијата со доксорубицин, додека пак намалувањето на ORS волтажата се смета за поодредена за предвидување на кардиотоксичност. Ако тоа се случи, предноста која треба да се извлече од континуираната терапија мора внимателно да се извага наспроти ризикот од создавање на иреверзибилно оштетување на срцето. Срцева инсуфициенција може исто така да се случи по висока кумулативна доза, дури и без претходни промени. Можните несакани дејства на доксорубицин на фертилитетот кај мажите и кај жените, тератогеност и можните ефекти кои го оштетуваат фетусот, сеуште адекватно не се проценети. Меѓутоа, експерименталните податоци, сугерираат дека доксорубицин може да ја намали виталноста на фетусот и затоа треба да се избегнува неговата употреба за време на бременост. Како и повеќето цитотоксични и миелосупресивни препарати, покажано е дека препаратот е канцероген кај животни под одредени експериментални услови.

Доксорубицин може да создаде црвено обојување на урината 1-2 дена по давањето. Со цел да се спречи растворот на доксорубицин да дојде во контакт со кожата, се препорачува моментално и обилно миење со сапун и вода. Треба да се води посебно внимание кога доксорубицин се дава интравезикално, со тоа што периуретралните површини треба добро да се измијат за време на убризгувањето и веднаш по елиминацијата на растворот од мочниот меур.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ

Потребна е претпазливост кога се администрира доксорубицин по или заедно со други кардиотоксични или антиканцерски (особено миелотоксични) лекови затоа што кардиотоксичноста е зголемена.



Максималните плазматски нивоа на доксорубицин, полуживотот на елиминација на волуменот на дистрибуција може да се зголемени по ко-администрација на верапамил. Доксорубицин може да предизвика егзацербации на хеморагичен циститис предизвикан од претходна терапија со циклофосфамид.

Доксорубицин бргу се метаболизира и предоминантно се елиминира преку жолчката, па истовремена администрација на познати хепатотоксични хемотерапевтски лекови (на пр. метотрексат) можат потенцијално да ја зголемат токсичноста на доксорубицин како резултат на редуцираниот хепатален клиренс на лекот.

Високи дози на циклоспорин и доксорубицин ги зголемуваат серумските нивоа на обата. Ова може да предизвика покачување во миелотоксичноста и ексцесивна имunosупресија.

Инхибиторите на цитохром П450 (на пр. циметидин и ранитидин) можат да го намалат метаболизмот на доксорубицин, со можно зголемување на токсичните ефекти. Индукторите на П450 (на пр. рифампицин и барбитуратите) можат да го стимулираат метаболизмот на доксорубицин, со можно намалување на ефикасноста.

Доксорубицин го потенцира ефектот на терапијата со радијација и може, дури и администриран значајно време по прекин на радијационата терапија, да предизвика тешки симптоми во зафатената регија.

Доцетаксел и доксорубицин: Зголемена инциденца на неутропенија.

Истовремен третман со циклофосфамид, паклитаксел, доцетаксел, ритуксимаб, трастузумаб или зосиквидар може да ја зголеми токсичноста.

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Доксорубицин предизвикува сериозни ефекти на фетусот кога се администрира во тек на бременоста.

Доксорубицин е контраиндициран во бременоста (види 4.3).

Жените во репродуктивен период мора да користат ефикасна контрацептивна заштита во тек и 12 недели по третманот.

Студии на животни покажале репродуктивна токсичност. Доксорубицин бил тератоген и ембриотоксичен (види секција 5.3).

Доксорубицин се излучува во мајчиното млеко. Поради тоа употребата во тек на доењето е контраиндицирана.

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

Доксорубицин има умерено влијание врз способноста за управување на возила и ракување со машини. Пациентите кои страдаат од било кои ефекти кои можат да влијаат врз возењето (вртоглавица, гадење или повраќање) треба да избегнуваат да возат и да ракуваат со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Интравенозно: Миелосупресија и кардиотоксичност се двете главни несакани дејства. Алопесија е најчесто несакано дејство и се јавува кај околу 85% од третираниите случаи. Кај мажите, таа е придружена од арест на растење на брадата. Обично е реверзибилна на крајот од лекувањето. Стоматитис може да се јави 5-10 дена по давањето на лекот: се карактеризира со болни еродирани површини особено долж страните на јазикот и на сублингвалната слузокожа. Дозните режими каде доксорубицин се дава во три последователни денови предизвикуваат поголема појава на сериозен стоматитис.

Исто така може да се јават гастроинтестинални тегоби, како што се гадење, повраќање и пролив.

Сериозни рани на ткивото, вклучувајќи некроза, може да се јават ако постои екстравазација на доксорубицин за време на администрацијата; забележана е венозна склероза, особено кај малите вени или ако иста вена се користи за неколку дози.

Интравезикално: Можат да се јават следниве несакани дејства: хематурија, везикално и уретрално печење или боцкање, дисурија, странгурија, како и зачестено мокрење. Овие несакани појави обично се со умерен интензитет и краткотрајни.



Појавата на секундарна акутна миелогена леукемија, со или без пре-леукемиска фаза, ретко е забележана кај пациенти лекувани со доксорубицин во комбинација со DNK-оштетувачки антитуморни препарати. Овие леукемии би можеле да имаат краток латентен период.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптомите на предозирање се потенцирање/проширување на фармаколошките дејства. Пријавени се фаталности при поединечни дози од 250 и 500 mg доксорубицин. Во тек на 24 часа може да се појави акутна миокардијална дегенерација. Исто така, може да се појави тешка миелосупресија со максимални ефекти кои се појавуваат 10-15 дена по администрацијата на доксорубицин. Срцево оштетување може да се јави дури и 6 месеци по предозирањето. Во случај на предозирање потребни се супортивни симптоматски мерки.

Што е можно побргу треба да се превзemat овие мерки, како што е администрација на кардиотонични гликозиди и диуретици.

Може да е потребен третман на можна хеморагија и инфекции поради тешка миело- и имуно-супресија. Исто така можна е потреба од трансфузии на крв и протективна изолација.

Хемодијализата нема корист затоа што доксорубицин во најголем дел се излучува преку жолчката и цревата.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: антрациклини и слични супстанции. АТС код: L01DB01
Механизмот на дејство на доксорубицин е поврзан со капацитетот на антибиотикот за врзување со DNK и инхибицијата на нуклеински киселини. Испитуванјата изведени врз култура на клетки покажале брза пенетрација на антибиотикот во клетката и негова локализација во перинуклеоларниот хроматин. Испитувањата исто така покажале брза инхибиција на синтезата на нуклеински киселини и митотичката активност и појава на хромозомски аберации. Испитувањата изведени врз животни покажале дека доксорубицин дејствува на бројни експериментални тумори.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Фармакокинетските испитувања со маркиран доксорубицин, администриран интравенски, покажале брз пад на плазматските нивоа на лекот, меѓутоа, пропратени со спора уринарна и билијарна екскреција, што може да се припише на екстензивната дистрибуција во ткивата. Уринарната екскреција, определена флуорометриски, на петтиот ден е еднаква на околу 5% од администрираната доза. Билијарната екскреција, којашто претставува главен начин на елиминација, седмиот ден е еднаква на 40-50% од администрираната доза. Намалената хепатална функција предизвикува намалена екскреција на лекот и како последица на тоа доаѓа до акумулација на лекот во плазмата и ткивата.

Доксорубицин не ја минува хематоенцефалната бариера.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

LD₅₀ кај глупци при i.v. администрација изнесува 15.99 mg/kg; при i.p. администрација 8.5 mg/kg, а перорално повеќе од 750 mg/kg. Хроничната токсичност била испитувана кај зајци и кучиња во дози од 0.125 - 0.250 - 0.500 mg/kg ден. Доксорубицин администриран i.v. во тек на 3 месеци во дневни дози од 0.125 mg/kg кај двата специеси, не предизвикал смрт, или други морфолошки или функционални токсични манифестации. Во дози од 0.250 mg/kg дневно, кај зајците се јавиле знаци на токсичност, додека кај кучињата смртоста достигнала до 30%. Во дози од 0.5 mg/kg, 40% од третираните зајци егзитирале во тек на два месеци, а 100% од кучињата за 10 дена. Токсични лезии се најдени во GIT мукоза, хематопоетските регии и во тестисите кај обата специеси, во бубрезите кај зајците и на кожата кај кучињата.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

hydrochloric acid, sodium chloride, water for injection

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Контакт со било каков раствор со алкална pH треба да се избегнува затоа што ќе резултира со хидролиза на лекот.

Во отсуство на студии на компатибилност овој лек не смее да се меша со други медицински производи.

Особено доксорубицин не смее да се меша со хепарин и 5-флуороурацил затоа што е можна појавата на преципитати.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

2 (две) години од датумот на производство.

Од микробиолошка гледна точка, производот треба веднаш да се користи. Ако не се искористи веднаш, употребата и условите пред употребата се одговорност на корисникот и не смеат да бидат подолги од 24 часа на температура од 2-8°C, освен ако реконституцијата/разредувањето не е изведено во асептични услови.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура од 2-8°C во оригинално пакување за да се заштити од светлина

ДА СЕ ЧУВА ПОДАЛЕКУ ОД ДОФАТ НА ДЕЦА.

6.4 ПАКУВАЊЕ

- Вијала: 5 ml вијала: безбојно стакло тип I со сив тефлон-покриен хлоробутил гумен затворац и алуминиумско капаче, спакувано во кутија.

6.5 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА И РАКУВАЊЕ

Поради токсичната природа на субстанцата, препорачливо е да се применуваат следните заштитни мерки:

- Персоналот треба да биде обучен за примена на добра техника за реконституција и ракување;
- Персоналот што ракува со доксорубицин треба да носи заштитна облека;
- Работната површина треба да биде заштитена со диспозибилна, пластифицирана абсорбентна хартија;

Акциденталниот контакт со кожата или очите треба веднаш да се третира со испирање со вода, сапун или вода или раствор на натриум бикарбонат.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

Pharmazeutischer Unternehmer und Vertrieb:
EBEWE Pharma Ges. m.b.H. Nfg. KG
Mondseestr. 11
4866 Unterach
AUSTRIA

7.1 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков б.б., Скопје, Р.Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

15-460/10 од 20.04.2010 ; 15-461/10 од 20.04.2010



9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО
20.04.2010

10.0 ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Април, 2011 година.

