

[Signature]

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BIORUBINA; 50 mg, liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka zawiera 50 mg chlorowodorku doksorubicyny (*Doxorubicini hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Biorubina jest stosowana w następujących wskazaniach: mięsaki tkanek miękkich i pochodzące z tkanki kostnej, ziarnica złośliwa, chłoniak nieziarniczy, ostra białaczka limfoblastyczna, ostra białaczka mieloblastyczna, rak tarczycy, rak piersi, rak jajnika, rak pęcherza moczowego, rak płuc, neuroblastoma, guza Wilmsa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania: dożylna, dopęcherzowa

Produkt Biorubinę można podawać:

- we wstrzyknięciu dożylnym, trwającym nie krócej niż 3 – 5 minut albo we wlewie dożylnym z chlorkiem sodu o stężeniu 0,9% (m/v), glukozą o stężeniu 5% (m/v) albo roztworem do wlewu dożylnego, zawierającym chlorek sodu i glukozę.

Wstrzyknięcie leku w bolusie powoduje wystąpienie większego szczytowego stężenia leku w osoczu krwi, co prawdopodobnie ma większe działanie kardi toksyczne.

Dawkowanie u dorosłych

Monoterapia

Dawkowanie zależy od rodzaju guza, czynności serca i wątroby oraz jednoczesnego stosowania chemioterapii.

Zalecana dawka w monoterapii: Najczęściej zaleca się dawkowanie jako pojedynczy lek 60 – 70 mg/m² we wlewie dożylnym, co trzy tygodnie. Alternatywnie można stosować dożylnie w dawce 20 mg/m², przez trzy kolejne dni, raz na trzy tygodnie.

Maksymalna dawka skumulowana: nie należy przekraczać dawki 550 mg/m².

Stwierdzono, że podawanie doksorubicyny co tydzień jest równie skuteczne, jak jej stosowanie co trzy tygodnie, przy mniejszym działaniu toksycznym na serce. Zaleca się stosowanie w dawce 20 mg/m^2 co tydzień, jednak obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskiwano podczas podawania dawek od 6 do 12 mg/m^2 .

Leczenie skojarzone

Dawkę należy zmniejszyć podczas podawania preparatu równocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o podobnym działaniu toksycznym.

Maksymalna dawka skumulowana: Jeżeli pacjent jest leczony metodą napromieniowania śródpiersia lub występuje u niego choroba serca, albo przyjmuje inne leki onkologiczne o działaniu kardiotoksycznym, nie należące do antracyklin, zaleca się maksymalną dawkę skumulowaną 450 mg/m^2 .

Schemat dawkowania w szczególnych grupach pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Dawkowanie należy zmniejszyć u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Dawkowanie doksorubicyny należy zmniejszyć w zależności od stężenia bilirubiny:

- należy stosować $\frac{1}{2}$ zwykłej dawki, gdy stężenie bilirubiny w surowicy krwi wynosi od 12 do 30 mg;
- należy stosować $\frac{1}{4}$ zwykłej dawki, gdy stężenie bilirubiny w surowicy krwi wynosi powyżej 30 mg.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Ponieważ doksorubicyna jest metabolizowana przez wątrobę i wydalana z żółcią modyfikowanie dawkowania nie jest konieczne.

Pacjenci z ryzykiem zaburzeń czynności serca:

U pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko działania kardiotoksycznego, zamiast wstrzyknięcia należy rozważyć stosowanie 24-godzinnej wlewu dożylnego. Dzięki temu można zmniejszyć częstość występowania działania kardiotoksycznego, bez zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. W tej grupie pacjentów przed każdym cyklem leczenia należy dokonać pomiaru frakcji wyrzutowej.

Ryzyko wystąpienia kardiomiopatii zwiększa się stopniowo z dawką. Nie należy przekraczać dawki $450 - 550 \text{ mg/m}^2$, skumulowanej w ciągu życia pacjenta.

Należy unikać stosowania dawek skumulowanych powyżej 400 mg w przypadku wcześniejszego występowania choroby serca albo przebytej radioterapii serca lub śródpiersia. (*Monitorowanie czynności serca* – patrz punkt 4.4.)

W skojarzeniu z innymi preparatami onkologicznymi doksorubicynę stosuje się w dawkach $50 - 75 \text{ mg/m}^2$. Ze względu na działanie addycyjne leków zahamowanie czynności szpiku kostnego może być silniej wyrażone.

Dawkowanie u dzieci

U dzieci należy stosować mniejsze dawki, ponieważ występuje u nich większe ryzyko działania kardiotoksycznego, a szczególnie opóźnionego działania kardiotoksycznego. Zaleca się przeprowadzanie badań kontrolnych czynności serca. Należy się spodziewać działania

toksycznego na szpik kostny, z minimalnymi parametrami hematologicznymi (nadir) po 10 – 14 dniach od rozpoczęcia terapii. U dzieci zwykle szybko następuje poprawa, ze względu na dużą rezerwę szpiku kostnego w porównaniu do osób dorosłych.

Powierzchnowy rak pęcherza moczowego i rak pęcherza *in situ*

Zaleca się dawkowanie 50 mg w 50 ml roztworu fizjologicznego. Płyn podaje się do wnętrza pęcherza moczowego z użyciem jałowego cewnika. Pacjent nie powinien przyjmować żadnych płynów 12 godzin przed zabiegiem. Podczas zabiegu powinien leżeć i zmieniać pozycję ciała o ¼ obrotu co ok. 15 min. Lek należy pozostawić w pęcherzu przez ok. 1 godzinę. Początkowo lek podaje się raz na tydzień, a później raz na miesiąc. Dotychczas nie określono optymalnego czasu trwania leczenia. Zakres wynosi od 6 do 12 miesięcy. Po podawaniu doksorubicyny dopęcherzowo nie obowiązują takie ograniczenia odnośnie maksymalnej dawki skumulowanej, jak po podaniu dożylnym, ponieważ wchłanianie układowe doksorubicyny jest wówczas znikome.

Po podaniu leku dożylnie należy zwrócić uwagę na to, aby uniknąć wynaczynienia wokół żyły, które może spowodować miejscową martwicę i zakrzepowe zapalenie żyły.

Produktu Biorubiny nie należy podawać dooponowo lub domięśniowo, podskórnie lub w długotrwałym wlewie.

4.3 Przeciwwskazania

Leczenie produktem Biorubina jest przeciwwskazane u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na doksorubicynę lub na którykolwiek z pozostałych składników produktu i inne antracykliny lub antracenodiony.

Dożylne podanie produktu Biorubina jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z długotrwałym zahamowaniem czynności szpiku kostnego
- z ciężką niewydolnością wątroby
- z ciężką niewydolnością mięśnia sercowego
- po niedawno przeżytym zawale serca
- z ciężką arytmia
- po przeżytym leczeniu maksymalnymi skumulowanymi dawkami doksorubicyny, daunorubicyny, epirubicyny, idarubicyny i (lub) innymi antracyklinami i antracenodionami (patrz punkt 4.4).

Dopęcherzowe podanie produktu Biorubina jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z zakażeniem dróg moczowych
- z zapaleniem pęcherza moczowego
- z krwimoczem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Biorubina powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leczenia cytotoksycznego.

Leczenie produktem Biorubina można rozpocząć po ustąpieniu ostrych objawów działania toksycznego leczenia cytotoksycznego zastosowanego wcześniej, takich jak: zapalenie jamy ustnej, neutropenia, małopłytkowość i uogólnione zakażenia.

Klirens układowy produktu Biorubina jest zmniejszony u pacjentów otyłych ($>130\%$ prawidłowej masy ciała).

Czynność serca Kardiotoksyczność stanowi ryzyko związane z leczeniem antracyklinami, które może objawiać się zdarzeniami wczesnymi (ostrymi) lub późnymi.

Zdarzenia wczesne (ostre) Wczesna kardiotoksyczność doksorubicyny dotyczy głównie tachykardii zatokowej i (lub) nieprawidłowości w elektrokardiogramie (EKG), takich jak nieswoiste zmiany odcinka ST lub załamek T. Opisywano także tachyarytmie, w tym przedwczesne skurcze komorowe i częstoskurcz komorowy, bradykardię, a także blok przedsionkowo-komorowy i blok odnogi pęczka Hisa. Działania te zazwyczaj nie wiążą się z późniejszym rozwojem opóźnionej kardiotoksyczności, rzadko mają znaczenie kliniczne i zwykle nie wymagają przerwania leczenia doksorubicyną.

Zdarzenia późne Opóźniona kardiotoksyczność zazwyczaj rozwija się w późniejszej fazie leczenia produktem Biorubina lub w ciągu 2–3 miesięcy po zakończeniu leczenia. Opisywano także powikłania występujące kilka miesięcy lub nawet lat po zakończeniu leczenia. Opóźniona kardiomiopatia przejawia się zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) i (lub) objawami przedmiotowymi i podmiotowymi zastoinowej niewydolności serca (CHF), takimi jak duszność, obrzęk płuc, obrzęki w dolnych partiach ciała, powiększenie serca i wątroby, skąpomocz, wodobrzusze, wysięk opłucnowy i rytm cwałowy. Opisywano także działania podostre, takie jak zapalenie osierdzia/zapalenie mięśnia sercowego. Zagrożająca życiu zastoinowa niewydolność serca jest najcięższą postacią kardiomiopatii indukowanej antracyklinami i stanowi działanie toksyczne leku ograniczające maksymalną dawkę skumulowaną.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Biorubina należy ocenić czynność serca oraz kontrolować ją w trakcie leczenia w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia ciężkiej niewydolności serca. Ryzyko to można zmniejszyć, regularnie monitorując LVEF w trakcie leczenia i niezwłocznie przerywając leczenie po wystąpieniu pierwszych objawów zaburzeń czynności serca. Do odpowiednich metod ilościowych powtarzanej oceny czynności serca (ocena LVEF) należy angiografia bramkowana z zastosowaniem radionuklidu (MUGA) oraz echokardiografia (ECHO). Zalecana jest wyjściowa ocena czynności serca z badaniem EKG lub badaniem MUGA lub ECHO, szczególnie w przypadku pacjentów z czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności. Należy powtarzać ocenę LVEF w badaniach MUGA lub ECHO, zwłaszcza gdy zwiększa się skumulowana dawka antracyklin. Ocenę czynności serca należy przeprowadzać z zastosowaniem tej samej techniki badania przez cały okres obserwacji.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zastoinowej niewydolności serca, szacowane na około 1%–2% przy dawce skumulowanej 300 mg/m^2 , powoli wzrasta przy zwiększeniu całkowitej dawki skumulowanej do $450\text{--}550 \text{ mg/m}^2$. Przy dawkach większych niż $450\text{--}550 \text{ mg/m}^2$ ryzyko zastoinowej niewydolności serca wzrasta znacznie; dlatego też nie zaleca się przekraczania maksymalnej dawki skumulowanej 550 mg/m^2 .

Czynnikami zwiększającymi ryzyko kardiotoksyczności poantracyklinowej są: choroby serca, w tym również nieme klinicznie; wcześniejsza lub równoczesna radioterapia na okolice śródpiersia; wcześniejsze leczenie innymi antracyklinami lub antracenedionami, a także równoczesne stosowanie leków, które mogą upośledzać kurczliwość serca. U pacjentów otrzymujących duże dawki skumulowane oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka należy uważnie kontrolować czynność serca. Kardiotoksyczność po zastosowaniu produktu

Biorubina może wystąpić także przy mniejszych dawkach skumulowanych niezależnie od tego, czy występują czynniki ryzyka, czy też nie.

Dzieci i młodzież są szczególnie narażone na podwyższone ryzyko kardi toksyczności po podaniu produktu Biorubina. U kobiet ryzyko to może być większe niż u mężczyzn. Zaleca się okresowe wykonywanie kontrolnych badań serca w celu monitorowania tych działań.

Prawdopodobnie toksyczność produktu Biorubina i innych antracyklin lub antracenedionów sumuje się.

Toksyczność hematologiczna Podobnie jak w przypadku innych produktów cytotoksycznych Biorubina może powodować supresję szpiku. Przed każdym cyklem leczenia produktem Biorubina oraz podczas każdego cyklu należy wykonywać badania hematologiczne, w tym morfologię krwi z rozmazem. Głównym hematologicznym działaniem toksycznym produktu Biorubina jest zależna od dawki, odwracalna leukopenia i (lub) granulocytopenia (neutropenia) i jest to najczęstsze ograniczające dawkę ostre działanie toksyczne tego produktu. Leukopenia i neutropenia zazwyczaj są maksymalnie nasilone od 10. do 14. dnia po podaniu produktu. Liczba leukocytów (neutrofilów) w większości przypadków wraca do normy do dnia 21. Może także wystąpić małopłytkowość i niedokrwistość. Do następstw klinicznych ciężkiej supresji szpiku należą gorączka, zakażenia, sepsa/posocznica, wstrząs septyczny, krwawienia, niedotlenienie tkanek lub zgon.

Wtórna białaczka U pacjentów leczonych antracyklinami (w tym doksorubicyną) opisywano wtórną białaczkę z fazą preleukemiczną lub bez tej fazy. Wtórna białaczka występuje częściej, gdy leki te są podawane w połączeniu ze środkami przeciwnowotworowymi uszkadzającymi DNA, w połączeniu z radioterapią, gdy pacjenci byli wcześniej intensywnie leczeni lekami cytotoksycznymi lub gdy dawki antracyklin były zwiększane. W białaczkach tego typu okres utajenia może trwać 1–3 lata.

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego Produkt Biorubina może powodować wymioty. Zwykle wkrótce po podaniu leku występuje zapalenie błon śluzowych/zapalenie jamy ustnej, które w ciężkich postaciach po kilku dniach może przejść w owrzodzenia błon śluzowych. U większości pacjentów to działanie niepożądane ustępuje do trzeciego tygodnia leczenia.

U pacjentów z ostrą białaczką nielimfatyczną, otrzymujących polichemioterapię składającą się z doksorubicyny i cytarabiny podawanych przez trzy kolejne dni, może wystąpić owrzodzenie i martwica okrężnicy. Może prowadzić to do zagrażających życiu powikłań krwotocznych lub infekcyjnych.

Czynność wątroby Główną drogą eliminacji produktu Biorubina jest wątroba i układ żółciowy. Przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia należy kontrolować stężenie bilirubiny w surowicy. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny produkt może być wolniej usuwany z organizmu, czemu może towarzyszyć nasilenie jego ogólnych działań toksycznych. U pacjentów tych zaleca się stosowanie mniejszych dawek (patrz punkt 4.2). Nie należy podawać produktu Biorubina pacjentom z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

Działania w miejscu wstrzyknięcia. W wyniku wstrzyknięcia do niewielkiego naczynia krwionośnego lub powtarzających się wstrzyknięć do tej samej żyły może dojść do stwardnienia żyły. Przestrzeganie zalecanych procedur podawania produktu pozwala

zminimalizować ryzyko wystąpienia zapalenia żył/zakrzepowego zapalenia żył w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.2).

Wynaczynienie. Wynaczynienie podczas wstrzyknięcia dożylnego może spowodować miejscowy ból, ciężkie uszkodzenia tkanek (powstawanie pęcherzy, ciężkie zapalenie tkanki podskórnej) oraz martwicę. Jeżeli podczas podawania dożylnego produktu Biorubina wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe wynaczynienia, należy natychmiast przerwać wlew.

Inne Produkt Biorubina może zwiększać toksyczność innego leczenia przeciwnowotworowego. Opisywano zaostrzenie indukowanego cyklofosfamidem krwotocznego zapalenia pęcherza oraz nasilenie hepatotoksyczności 6-merkaptopuryny. Opisywano również działania toksyczne indukowane napromienianiem (dotyczące mięśnia sercowego, błon śluzowych, skóry i wątroby).

Podobnie jak w przypadku innych produktów cytotoksycznych, zgłaszano powikłania w trakcie stosowania produktu Biorubina takie jak zakrzepica żył i powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zatorowość płucna, która w niektórych przypadkach prowadziła do zgonu.

Produkt Biorubina może indukować hiperurykemię w wyniku nasilonego katabolizmu puryn, który towarzyszy szybkiemu rozpadowi komórek nowotworowych po podaniu cytostatyku (zespół lizy guza). Po rozpoczęciu leczenia (chemioterapii), należy ocenić stężenie kwasu moczowego, potasu, fosforanu wapnia i kreatyniny we krwi. Nawodnienie, alkalizacja moczu oraz profilaktyka z zastosowaniem allopurinolu w celu zapobiegania hiperurykემii mogą ograniczyć do minimum potencjalne powikłania zespołu lizy guza.

Droga dopęcherzowa Podanie produktu Biorubina drogą dopęcherzową może spowodować objawy chemicznego zapalenia pęcherza moczowego (takie jak zaburzenia oddawania moczu, wielomocz, częste oddawanie moczu w nocy, bolesne i przerywane oddawanie moczu, krwimocz, uczucie dyskomfortu w okolicy pęcherza moczowego, martwica ściany pęcherza) oraz skurcz pęcherza moczowego. Szczególnej uwagi wymagają problemy związane z cewnikowaniem (np. zwężenie cewki moczowej z powodu dużych guzów pęcherza).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność podczas podawania doksorubicyny po albo jednocześnie z innymi środkami o działaniu cytotoksycznym albo przeciwnowotworowym (zwłaszcza o działaniu toksycznym na szpik kostny), ze względu na nasilenie działania kardiotoksycznego i hamującego czynność szpiku kostnego.

Opisywano strącanie się doksorubicyny podczas równoczesnego stosowania z heparyną i 5-fluorouracylem. Dlatego nie należy jej mieszać z innymi lekami.

Stężenia szczytowe doksorubicyny, ostateczny okres półtrwania oraz objętość dystrybucji mogą być zwiększone podczas jednoczesnego podawania werapamilu.

Doksorubicyna może spowodować zaostrzenie krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, spowodowanego przez wcześniejsze podawanie cyklofosfamidu.

Doksorubicyna jest szybko metabolizowana i wydalana głównie przez drogi żółciowe. Jednoczesne podawanie chemioterapeutyków o znanym działaniu hepatotoksycznym (np.

metotreksatu) może potencjalnie nasilać działanie toksyczne doksorubicyny w następstwie zmniejszenia klirensu wątrobowego leku.

Podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny w dużych dawkach oraz doksorubicyny następuje zwiększenie stężeń obu leków w surowicy krwi. Może to spowodować zwiększenie działania toksycznego na szpik kostny oraz nadmierne działanie immunosupresyjne.

Inhibitory cytochromu P-450 (np. cymetydyna i ranitydyna) mogą zmniejszać nasilenie metabolizmu doksorubicyny, z ewentualnym nasileniem działania toksycznego. Leki pobudzające cytochrom P-450 (np. ryfampicyna i barbiturany) mogą pobudzać metabolizm doksorubicyny, z ewentualnym zmniejszeniem jej skuteczności.

Doksorubicyna nasila działanie radioterapii i może spowodować wystąpienie ciężkich objawów dotyczących napromienianego obszaru, nawet gdy jest stosowana po dłuższym okresie od zakończenia radioterapii.

4.6 Ciąża i laktacja

Badania dotyczące wpływu leku na rozmnażanie się i rozwój płodu, przeprowadzone na zwierzętach, wykazały, że doksorubicyna ma działanie teratogenne i embriotoksyczne (patrz punkt 5.3). Doksorubicyna przenika do kobiecego mleka. Doksorubicyny nie należy stosować w czasie ciąży lub karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Pacjenci, u których występują jakiegokolwiek rodzaje działania leku, które mogą mieć niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych (senność, nudności lub wymioty) powinni unikać prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:</i>	zakażenie, posocznica
<i>Nowotwory łagodne i złośliwe:</i>	ostra białaczka limfocytarna, ostra białaczka szpikowa
<i>Zaburzenia dotyczące układu krwiotwórczego i limfatycznego:</i>	leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość
<i>Zaburzenia dotyczące układu odpornościowego:</i>	anafilaksja
<i>Zaburzenia metaboliczne:</i>	anoreksja, odwodnienie, hiperurykemia, zwiększenie masy ciała
<i>Zaburzenia okulistyczne:</i>	zapalenie spojówek/rogówki, łzawienie
<i>Nieprawidłowości dotyczące serca:</i>	tachykardia zatokowa, tachyarytmie, blok przedsionkowo-komorowy i blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego (His), zastoinowa niewydolność serca
<i>Zaburzenia naczyniowe:</i>	krwawienie, uderzenia gorąca, zapalenie żyły, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzep(y) powodujący(e) zator(y), wstrząs

<i>Zaburzenia dotyczące układu pokarmowego:</i>	nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej/jamy ustnej, nadmierna pigmentacja błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie przełyku, ból brzucha, nadżerki błony śluzowej żołądka, krwawienie z przewodu pokarmowego, biegunka, zapalenie okrężnicy
<i>Zaburzenia dotyczące skóry i tkanki podskórnej:</i>	łysienie, miejscowe działanie toksyczne, wysypka, swędzenie, zmiany skórne, nadmierna pigmentacja skóry i paznokci, nadwrażliwość na światło, nadwrażliwość na napromienianie skóry („reakcja pamięci promieniowania” – wystąpienie odczynu zapalnego skóry w miejscu wcześniej naświetlanym po podaniu leku), pokrzywka, rumień obwodowy, zaczerwienienie dłoni i podeszw stóp
<i>Zaburzenia dotyczące nerek i układu moczowego:</i>	czerwone zabarwienie moczu 1-2 dni po podaniu leku
<i>Zaburzenia dotyczące układu rozrodczego:</i>	brak miesiączki, zmniejszenie liczby lub brak plemników w nasieniu
<i>Zaburzenie ogólnoustrojowe i w miejscu podania:</i>	złe samopoczucie, osłabienie, gorączka, dreszcze
<i>Badania dodatkowe:</i>	nieprawidłowy zapis EKG, bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory, zmiany stężenia transaminaz
<i>Działania niepożądane u chorych z wczesnym stadium raka piersi otrzymujących doksorubicynę w postaci terapii adiuwantowej:</i>	dane na temat bezpieczeństwa stosowania leku zostały zebrane w grupie około 2300 kobiet biorących udział w randomizowanym, otwartym badaniu (NSABP B-15) oceniającym schemat AC w porównaniu do schematu CMF w leczeniu wczesnej fazy raka piersi z zajęciem węzłów chłonnych pachowych. Najbardziej istotne zdarzenia niepożądane zgłoszone w powyższym badaniu były zgodne z profilem bezpieczeństwa i zdarzeń niepożądanych doksorubicyny.

4.9 Przedawkowanie

Prawdopodobnie objawy przedawkowania stanowiłyby nasiloną postać działania farmakologicznego. Opisywano przypadki zgonów po podaniu dawki jednorazowej 250 mg i 500 mg doksorubicyny. Ostre zwyrodnienie mięśnia sercowego może nastąpić w ciągu 24 godzin. Ciężkie upośledzenie czynności szpiku kostnego może wystąpić z maksymalnym nasileniem po 10 do 15 dniach od podania doksorubicyny. Niewydolność serca może wystąpić w okresie do 6 miesięcy po przedawkowaniu. W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Należy jak najszybciej zastosować odpowiednie środki, takie jak podanie glikozydów nasercowych i leków moczopędnych.

Może być konieczne leczenie krwotoku lub zakażeń spowodowanych przez ciężkie upośledzenie czynności szpiku kostnego lub immunosupresję. Niekiedy należy zastosować przetoczenie krwi lub przeszczepienie.

Hemodializa nie przynosi korzyści, ponieważ dokсорubicyna jest wydalana głównie przez drogi żółciowe i jelita.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulacyjne. Antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne, kod ATC: L01DB01.

Przeciwnowotworowe działanie dokсорubicyny zostało wykazane na kilku modelach zwierzęcych. Jakkolwiek skuteczność działania dokсорubicyny została potwierdzona u ludzi, działanie jej nie jest znane. Ogólnie uważa się, że zahamowanie syntezy DNA, RNA i syntezy białka jest odpowiedzialne za większość efektów cytotoksycznych. Jest to prawdopodobnie wynik wstawienia antracykliny między sąsiednie pary zasad w podwójnej heliksie DNA, co uniemożliwia jej rozwinięcie konieczne do replikacji DNA.

Ważną przyczyną niepowodzeń w leczeniu dokсорubicyną i innymi antracyklinami jest rozwój oporności. W celu przezwyciężenia oporności komórek na dokсорubicynę rozważano stosowanie antagonistów wapnia, takich jak werapamil, ponieważ podstawowym punktem uchwytu jest błona komórkowa. Werapamil hamuje wolny kanał wapniowy i może nasilać wychwyt komórkowy dokсорubicyny. *Chang i wsp.* w roku 1989 wykazali z zastosowaniem trzech linii komórek raka trzustki, że werapamil nasila działania cytotoksyczne dokсорubicyny *in vitro*. Zbadali oni także możliwe znaczenie dokсорubicynolu, głównego metabolitu dokсорubicyny, powstającego w następstwie redukcji dokсорubicyny, występującego w osoczu krwi u człowieka. Stwierdzili, że metabolit ten nie uczestniczy w gromadzeniu się dokсорubicyny wewnątrz komórek. Należy zauważyć, że skojarzenie dokсорubicyny i werapamilu jest związane, jak wykazano, z ciężkim działaniem toksycznym w badaniach na zwierzętach (*Sridhar i wsp.*, 1992).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym dokсорubicyny stwierdza się szybki klirens osoczowy ($t_{1/2} = 10$ min.) oraz znaczne wiązanie z tkankami. Okres półtrwania fazy eliminacji wynosi około 30 godzin. Dokсорubicyna jest częściowo metabolizowana, głównie do dokсорubicynolu oraz w mniejszym stopniu do aglikonu i sprzęgana z glukuronianem lub siarczanem. Główne drogi wydalania to wydalanie z żółcią i z kałem. Około 10% dawki jest wydalane przez nerki. Stopień wiązania dokсорubicyny z białkami osocza wynosi 50% - 85%. Objętość dystrybucji wynosi 800 – 3500 l/m².

Dokсорubicyna nie jest wchłaniana po podaniu doustnym. Nie przekracza ona bariery krew-mózg.

Zaburzenia czynności wątroby mogą zmniejszyć klirens dokсорubicyny i jej metabolitów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Po podaniu dokсорubicyny w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym szczurom, myszom i królikom, LD wynosiła odpowiednio: 12,6; 9,4 i 6 mg/kg masy ciała.

U starych i młodych szczurów, którym podano odpowiednio 2,5 lub 5 mg doksorubicyny na 1 kg mc. w pojedynczej dawce dożylniej stwierdzono zmniejszenie masy ciała i skrócenie przeżycia.

Badania na starszych szczurach nie wykazały silniejszego działania toksycznego.

Na podstawie wpływu doksorubicyny na DNA i jej właściwości cytotoksycznych można wnioskować o mutagennym działaniu tej substancji. Wykazano, że doksorubicyna powoduje uszkodzenie chromosomów limfocytów ludzkich *in vitro* oraz ma działanie rakotwórcze u zwierząt. Substancja ta ma działanie teratogenne i powoduje śmierć zarodków. Po podaniu doksorubicyny dożylnie lub dootrzewnowo, myszom i szczurom, w dawkach do 1 mg/kg mc., od 7. do 13. dnia ciąży, nie stwierdzono działania teratogenne. Jednakże, po podaniu doksorubicyny dootrzewnowo szczurom, w dawce 2 mg/kg mc., przez dłuższy okres, stwierdzono zarośnięcie przełyku oraz wady rozwojowe jelit i układu krążenia. W innym badaniu doksorubicynę podawano dożylnie królikom, w dawce 0,6 mg/kg mc., od 16 do 18 dnia ciąży. Występowały poronienia, ale nie stwierdzono wad rozwojowych płodu. U noworodków urodzonych przez samice szczura, którym podawano doksorubicynę w dawce 1 lub 1,5 mg/kg mc. od 6 do 9 lub od 10 do 12 dnia ciąży, stwierdzono po urodzeniu uszkodzenie nerek.

Badanie mikroskopowe serca u pacjentów wykazuje objawy ciężkiej kardiomiopatii. Opisano wiele rodzajów zmian, z których większość jest podobna do stwierdzanych w badaniach na zwierzętach (myszach, szczurach, królikach, psach, małpach). Rozwój i charakterystyka zmian u szczurów i królików są bardzo podobne do stwierdzanych u ludzi. Jednakże, kardiomiopatia występuje u szczurów po podaniu mniejszych dawek, niż u królików. Określenie patogenezy jest trudne, ponieważ stwierdzono występowanie w sercu dużej liczby złożonych efektów biochemicznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza, metylu parahydroksybenzoesan.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Należy unikać kontaktu z wszelkimi roztworami o zasadowym pH, ponieważ spowodowałoby to hydrolizę leku. Nie należy mieszać doksorubicyny z heparyną i 5-fluorouracylem, gdyż mógłby powstać osad. Nie zaleca się mieszania doksorubicyny z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

3 lata

Po otwarciu/rozcieńczeniu:

Liofilizat pobrać z fiolki bezpośrednio przed użyciem. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli nie zostanie on natychmiast wykorzystany, użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania pozostałego w fiolce produktu lub sporządzonego roztworu. Pozostałego w fiolce produktu po pierwszym

pobrań lub przygotowanych roztworów, nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

| Przechowywać w temperaturze -poniżej 25 °C.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po otwarciu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła o pojemności 36 ml, zabezpieczona gumowym korkiem i aluminiowym kapslem, umieszczona w tekturowym pudełku.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Lek jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego zastosowania.

Postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi produktów cytotoksycznych.

Ze względu na toksyczne właściwości substancji, należy przestrzegać następujących zasad bezpieczeństwa:

- przygotowanie, podawanie i usuwanie pozostałości preparatu może być prowadzone jedynie przez przeszkolony personel i podobnie jak w przypadku wszystkich leków cytostatycznych należy zachować ostrożność, by na kontakt z lekiem nie narażać kobiet w ciąży;
- osoby przygotowujące dokсорubicynę powinny nosić ubranie ochronne: gogle, fartuchy, rękawiczki stosowane jednorazowo i maski stosowane jednorazowo;
- wszystkie sprzęty i materiały użyte do przygotowania leku lub czyszczenia miejsca jego sporządzania, w tym rękawiczki, należy umieszczać w workach na odpady niebezpieczne i spalać w wysokiej temperaturze (700°C).

W razie przypadkowego kontaktu ze skórą lub oczami należy je przemyć bardzo dużą ilością wody lub wody z mydłem albo roztworem dwuwęglanu sodu. Należy skontaktować się z lekarzem.

W razie rozlania roztworu należy go zneutralizować rozcieńczonym podchlorynem sodu (1% roztwór chlorynu), najlepiej pozostawiając przez noc, a następnie spłukać wodą.

Wszystkie materiały używane do czyszczenia należy zniszczyć według opisu powyżej.

Zaleca się stosowanie następujących roztworów do wlewów: 0,9% roztwór chlorku sodu (m/v), 5% roztwór glukozy (m/v), płyn do wlewu dożylnego zawierający chlorek sodu i glukozę (patrz punkt 4.2).

Ze względu na różne istniejące schematy dawkowania zalecane jest stosowanie leku wyłącznie pod kierunkiem lekarza, który ma doświadczenie w terapii cytotoksycznej.

Podanie dożylnie - zawartość fiołki rozpuszcza się w 25 ml wody do wstrzyknięć, 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Instytut Biotechnologii i Antybiotyków
ul. Starościńska 5
02-516 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -09- 29

12

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Młodości 15