

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADRIblastina PFS, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 2 mg dokсорubicyny chlorowodoru (*Doxorubicini hydrochloridum*).

Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 10 mg dokсорubicyny chlorowodoru.

Każda fiolka o pojemności 25 ml zawiera 50 mg dokсорubicyny chlorowodoru.

Każda fiolka o pojemności 100 ml zawiera 200 mg dokсорubicyny chlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

ADRIblastina PFS, 10 mg/5 ml (2 mg/ml), roztwór do wstrzykiwań, zawiera 17,7 mg sodu w każdej fiołce 5 ml.

ADRIblastina PFS, 50 mg/25 ml (2 mg/ml), roztwór do wstrzykiwań, zawiera 88,5 mg sodu w każdej fiołce 25 ml.

ADRIblastina PFS, 200 mg/100 ml (2 mg/ml), roztwór do wstrzykiwań, zawiera 354 mg sodu w każdej fiołce 100 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrzysty, czerwony roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt ADRIblastina PFS jest wskazany w leczeniu następujących typów nowotworów:

- ostra białaczka limfoblastyczna
- ostra białaczka szpikowa
- białaczki przewlekłe
- ziarnica złośliwa
- chłoniaki nieziarnicze
- szpiczak mnogi
- mięsaki kości i tkanek miękkich
- mięsak Ewinga
- neuroblastoma
- mięsak prążkowanokomórkowy
- guz Wilmsa
- rak piersi, również jako składnik leczenia uzupełniającego u kobiet po resekcji nowotworu piersi z zajęciem węzłów pachowych
- rak trzonu macicy
- rak jajnika
- nienasieniakowy nowotwór jądra
- rak gruczołu krokowego

- rak pęcherza moczowego
- rak płuca
- rak żołądka
- pierwotny rak wątrobowokomórkowy
- nowotwory głowy i szyi
- rak gruczołu tarczowego

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Droga podania dożylna.

Doksorubicynę podaje się w postaci wlewów dożylnych. Roztwór doksorubicyny jest nieaktywny po podaniu doustnym, nie powinien być także podawany domięśniowo lub dokanałowo.

Całkowita dawka doksorubicyny na cykl może się różnić w zależności od wskazania oraz zastosowanego schematu leczenia (np. lek może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi).

Doksorubicynę należy podawać we wlewie dożylnym w 0,9% roztworze sodu chlorku lub 5% roztworze glukozy przez okres nie krótszy niż 3 minuty i nie dłuższy niż 10 minut w celu ograniczenia ryzyka zakrzepicy lub wynaczynienia pozażylnego. Nie zaleca się podawania produktu w szybkich wstrzyknięciach dożylnych (bolus) ze względu na ryzyko wynaczynienia, do którego może dojść nawet w przypadku prawidłowego wkłucia do światła naczynia żylnego potwierdzonego aspiracją krwi (patrz punkt 4.4).

Schematy ze standardową dawką początkową

W przypadku stosowania doksorubicyny w monoterapii zalecana standardowa dawka początkowa w jednym cyklu u dorosłych wynosi 60-90 mg/m² powierzchni ciała. Całkowita dawka początkowa w jednym cyklu może zostać podana w postaci dawki pojedynczej lub podzielonej w ciągu 3 kolejnych dni lub w 1. i 8. dniu cyklu. W przypadku prawidłowego ustępowania objawów toksycznego działania produktu (dotyczy to zwłaszcza zahamowania czynności szpiku kostnego i zapalenia błony śluzowej jamy ustnej) każdy cykl leczenia należy powtarzać co 3-4 tygodnie. Wykazano, że skuteczne jest również podawanie doksorubicyny według schematu 10-20 mg/m² pc. raz na tydzień. W przypadku stosowania doksorubicyny jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o potencjalnie podobnej toksyczności zalecana dawka w jednym cyklu wynosi od 30 do 60 mg/m² pc.

Leczenie uzupełniające u pacjentek z rakiem piersi

W dużym randomizowanym badaniu przeprowadzonym w ramach Narodowego Projektu Leczenia Uzupełniającego Raka Piersi i Jelita (ang. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NSABP) B-15 z udziałem pacjentek z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania z przerzutami do węzłów chłonnych (patrz punkty 4.8 i 5.1) stosowano schemat leczenia skojarzonego AC (doksorubicyna 60 mg/m² pc. i cyklofosfamid 600 mg/m² pc.), podawanego dożylnie w 1. dniu każdego z 21-dniowych cykli leczenia. Zastosowano cztery cykle.

Modyfikacje dawki

Niewydolność wątroby

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów z następującymi wynikami badań biochemicznych w osoczu:

- bilirubina od 1,2 do 3 mg/dl: 50% zalecanej dawki początkowej
- bilirubina >3 mg/dl: 25% zalecanej dawki początkowej

Doksorubicyny nie należy podawać u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

Inne szczególne populacje

Można rozważyć zastosowanie zredukowanych dawek początkowych lub dłuższych odstępów

między cyklami u pacjentów, którzy byli poddani systemowej terapii przeciwnowotworowej lub radioterapii, dzieci, pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów otyłych lub pacjentów z naciekami nowotworowymi w szpiku kostnym (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Leczenie produktem ADRIBLASTINA PFS jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z nadwrażliwością na dokсорubicynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub inne antracykliny lub antracenodiony
- 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 dokсорubicyny, daunorubicyny, epirubicyny, idarubicyny i (lub) innymi antracyklinami i antracenodionami (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt ADRIBLASTINA PFS powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarzy posiadających doświadczenie w stosowaniu leczenia cytotoksycznego.

Leczenie produktem ADRIBLASTINA PFS 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 ADRIBLASTINA PFS jest zmniejszony u pacjentów otyłych (>130% prawidłowej masy ciała) (patrz punkt 4.2).

Czynność serca

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

Zdarzenia wczesne (ostre)

Wczesna kardiotoksyczność dokсорubicyny 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 dokсорubicyną.

Zdarzenia późne

Opóźniona kardiotoksyczność zazwyczaj rozwija się w późniejszej fazie leczenia produktem ADRIBLASTINA PFS lub w ciągu 2–3 miesięcy po zakończeniu leczenia. Opisywano także powikłania występujące kilka miesięcy lub nawet lat po zakończeniu leczenia. Opóźniona kardiomiopatia objawia 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 i (lub) zapalenie mięśnia sercowego. Zagrożająca życiu zastoinowa niewydolność serca jest najcięższą postacią kardiomiopatii indukowanej antracyklinami i stanowi działanie toksyczne produktu ograniczające maksymalną dawkę skumulowaną.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem ADRIBLASTINA PFS 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 kardiotoxyczności. 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/m² pc., powoli wzrasta przy zwiększeniu całkowitej dawki skumulowanej do 450–550 mg/m² pc. Przy dawkach większych niż 450–550 mg/m² pc. ryzyko zastoinowej niewydolności serca wzrasta znacznie; dlatego też nie zaleca się przekraczania maksymalnej dawki skumulowanej 550 mg/m² pc.

Czynnikami zwiększającymi ryzyko kardiotoxyczności są: aktywna lub utajona choroba sercowo-naczyniowa, wcześniejsza lub stosowana równocześnie radioterapia na okolice śródpiersia i (lub) okolice osierdza, wcześniejsze leczenie innymi antracyklinami lub antracenedionami oraz równoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą upośledzać kurczliwość mięśnia sercowego lub działać kardiotoxycznie (np. trastuzumab) oraz u pacjentów w wieku powyżej 70 lat. Nie należy podawać antracyklin, w tym doksorubicyny w skojarzeniu z innymi substancjami kardiotoxycznymi, chyba że czynność serca pacjenta jest ściśle monitorowana (patrz punkt 4.5). U pacjentów otrzymujących antracykliny po zakończeniu leczenia innymi substancjami kardiotoxycznymi, szczególnie tymi z długim okresem półtrwania, takimi jak trastuzumab, może również wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju kardiotoxyczności. Raportowany okres półtrwania trastuzumabu jest zmienny. Trastuzumab może utrzymywać się w krwiobiegu do 7 miesięcy. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać terapii opartej na antracyklinie przez okres do 7 miesięcy od zakończenia podawania trastuzumabu. Jeżeli nie jest to możliwe, czynność serca pacjenta powinna być ściśle monitorowana. U pacjentów otrzymujących duże dawki skumulowane oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka należy uważnie kontrolować czynność serca. Kardiotoxyczność po zastosowaniu produktu ADIRBLASTINA PFS 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 kardiotoxyczności po podaniu produktu ADIRBLASTINA PFS. 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 ADIRBLASTINA PFS i innych antracyklin lub antracenedionów sumuje się.

Toksyczność hematologiczna

Podobnie jak w przypadku innych produktów cytotoxycznych ADIRBLASTINA PFS może powodować supresję szpiku. Przed każdym cyklem leczenia produktem ADIRBLASTINA PFS oraz podczas każdego cyklu należy wykonywać badania hematologiczne, w tym morfologię krwi z rozmazem. Głównym hematologicznym działaniem toksycznym produktu ADIRBLASTINA PFS 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 i (lub) 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, posocznica, wstrząs septyczny, krwawienia, niedotlenienie tkanek lub zgon.

Wtórna białaczka

U pacjentów leczonych antracyklinami (w tym dokсорubicyną) opisywano wtórną białaczkę z fazą preleukemiczną lub bez tej fazy. Wtórna białaczka występuje częściej, gdy leki te są podawane jednocześnie ze środkami przeciwnowotworowymi uszkadzającymi DNA, jednocześnie 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 ADIRBLASTINA PFS może powodować wymioty. Zwykle wkrótce po podaniu produktu występuje zapalenie błon śluzowych i (lub) 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 niełimfatyczną, otrzymujących polichemioterapię składającą się z dokсорubicyny 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 ADIRBLASTINA PFS jest wątroba i układ żółciowy. Przed rozpoczęciem leczenia produktem ADIRBLASTINA PFS oraz w trakcie leczenia należy kontrolować stężenie bilirubiny w osoczu. 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 ADIRBLASTINA PFS 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 i (lub) zakrzepowego zapalenia żył w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.2).

Wynaczynienie

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

Zespół lizy guza

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

Inne

Produkt ADIRBLASTINA PFS 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, w trakcie stosowania produktu ADIRBLASTINA PFS zgłaszano powikłania, takie jak zakrzepica żył i powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zatorowość płucna, która w niektórych przypadkach prowadziła do zgonu.

Może wystąpić czerwone zabarwienie moczu przez 1 do 2 dni po podaniu produktu ADIRBLASTINA PFS.

Toksyczność zarodkowo-płodowa

Doksorubicyna może powodować genotoksyczność. Skuteczna metoda antykoncepcji jest wymagana zarówno u pacjentów płci męskiej, jak i żeńskiej w trakcie i przez pewien okres po zakończeniu leczenia doksorubicyną. Pacjentów pragnących mieć dzieci po zakończeniu leczenia należy poinformować, aby w razie potrzeby i możliwości zasięgnęli porady genetycznej (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczej

Sód

Produkt leczniczy ADIRBLASTINA PFS, 10 mg/5 ml (2 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań, zawiera 17,7 mg sodu na każdą fiolkę 5 ml, co odpowiada 0,9% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy ADIRBLASTINA PFS, 50 mg/25 ml (2 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań, zawiera 88,5 mg sodu na każdą fiolkę 25 ml, co odpowiada 4,4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy ADIRBLASTINA PFS, 200 mg/100 ml (2 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań, zawiera 354 mg sodu na każdą fiolkę 100 ml, co odpowiada 17,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doksorubicyna jest głównym substratem cytochromu P450 CYP3A4 i CYP2D6 oraz glikoproteiny-P (P-gp). Zgłaszano klinicznie istotne interakcje z inhibitorami CYP3A4, CYP2D6 i (lub) P-gp (np. werapamilem), powodujące zwiększenie stężenia i klinicznego działania doksorubicyny. Induktory CYP3A4 (np. fenobarbital, fenytoina, ziele dziurawca zwyczajnego) oraz induktory P-gp mogą zmniejszać stężenie doksorubicyny.

Dodanie cyklosporyny do doksorubicyny może powodować zwiększenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC), zarówno dla doksorubicyny jak i doksorubicynolu, prawdopodobnie ze względu na zmniejszenie klirensu leku macierzystego oraz zmniejszenie metabolizmu doksorubicynolu. Dane literaturowe sugerują, że dodanie cyklosporyny do doksorubicyny powoduje zwiększenie i wydłużenie toksyczności hematologicznej, w porównaniu do tej obserwowanej po podaniu samej doksorubicyny. Po jednoczesnym podaniu cyklosporyny i doksorubicyny opisywano również przypadki śpiączki i napadu drgawek.

Produkt ADIRBLASTINA PFS stosuje się przede wszystkim w skojarzeniu z innymi produktami cytotoksycznymi. Może wystąpić addycyjna toksyczność, zwłaszcza pod względem wpływu na szpik kostny i (lub) elementy morfotyczne krwi i przewód pokarmowy (patrz punkt 4.4). W przypadku stosowania produktu ADIRBLASTINA PFS jednocześnie z innymi produktami potencjalnie kardiotoksycznymi, a także jednoczesnego stosowania innych związków kardioaktywnych (np. blokerów kanału wapniowego), wymagane jest kontrolowanie czynności serca w czasie leczenia. Zmiany czynności wątroby indukowane przez jednocześnie stosowane inne produkty mogą wpływać na metabolizm, farmakokinetykę, skuteczność terapeutyczną i (lub) toksyczność doksorubicyny.

Paklitaksel podany przed produktem ADIRBLASTINA PFS może powodować zwiększenie stężenia produktu ADIRBLASTINA PFS i (lub) jego metabolitów w osoczu. Pewne dane wskazują na to, że działanie to jest słabsze w przypadku podania antracykliny przed paklitaksem.

Podczas jednoczesnego leczenia z sorafenibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę, AUC

doksorubicyny ulegało zwiększeniu o 21-47% lub pozostawało niezmienione. Znaczenie kliniczne tego zjawiska jest nieznane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Działanie embriotoksyczne produktu ADRIBLASTINA PFS zostało potwierdzone *in vitro* i *in vivo*. Podawanie doksorubicyny samicom szczura przed i w okresie parzenia, w okresie ciąży i laktacji wywierało toksyczny wpływ zarówno na matkę jak i płód. Stwierdzono, że podawanie doksorubicyny kobietom w ciąży było związane z występowaniem uszkodzeń płodu. Jeżeli kobieta otrzymuje produkt ADRIBLASTINA PFS w trakcie ciąży lub zachodzi w ciążę w trakcie stosowania produktu, powinna być powiadomiona o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, aby podczas leczenia unikać zachodzenia w ciążę oraz stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia oraz przez co najmniej 6 miesięcy i 10 dni po przyjęciu ostatniej dawki. Mężczyzn, których partnerki są w wieku rozrodczym, należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia doksorubicyną oraz przez co najmniej 3 miesiące i 10 dni po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Produkt ADRIBLASTINA PFS przenika do mleka ludzkiego (patrz punkt 5.2). Ze względu na to, że u niemowląt karmionych piersią mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane doksorubicyny, nie należy karmić piersią podczas leczenia doksorubicyną i przez co najmniej 10 dni po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

Podczas podawania produktu ADRIBLASTINA PFS u kobiet może występować niepłodność. Produkt ADRIBLASTINA PFS może powodować brak miesiączki. Owulacja i miesiączka zwykle wracają po zakończeniu leczenia, może jednak dojść do przedwczesnego klimakterium.

U mężczyzn produkt ADRIBLASTINA PFS ma wpływ mutageny i może indukować uszkodzenie chromosomów w plemnikach. Oligospermia i azoospermia może być trwała; niemniej jednak donoszono, że liczba plemników w nasieniu w niektórych przypadkach wraca do prawidłowych wartości. Może to nastąpić w okresie kilku lat po zakończeniu leczenia. Zarówno mężczyźni, jak i kobiety przed rozpoczęciem leczenia powinni zasięgnąć porady na temat zachowania płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu ADRIBLASTINA PFS na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu doksorubicyny wymieniono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania. Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 10\%$), często ($\geq 1\%$, $< 10\%$), niezbyt często ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), rzadko ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), bardzo rzadko ($< 0,01\%$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenie
Często	Posocznica
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Częstość nieznana	Ostra białaczka limfocytarna, ostra białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia
Częstość nieznana	Odwodnienie, hiperurykemia
Zaburzenia oka	
Często	Zapalenie spojówek
Częstość nieznana	Zapalenie rogówki, zwiększone łzawienie
Zaburzenia serca	
Często	Zastoinowa niewydolność serca, tachykardia zatokowa
Częstość nieznana	Blok przedsionkowo-komorowy, tachyarytmia, blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego (His)
Zaburzenia naczyń	
Niezbyt często	Zator
Częstość nieznana	Wstrząs, krwotok, zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie żyły, uderzenia gorąca
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Zapalenie błony śluzowej lub jamy ustnej, biegunka, wymioty, nudności
Często	Zapalenie przełyku, ból brzucha
Częstość nieznana	Krwotok z przewodu pokarmowego, nadżerki błony śluzowej żołądka, zapalenie okrężnicy, odbarwienie błony śluzowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, łysienie
Często	Pokrzywka, wysypka, nadmierna pigmentacja skóry, nadmierna pigmentacja paznokci
Częstość nieznana	Reakcja nadwrażliwość na światło, nadwrażliwość skóry poddanej wcześniej napromienieniu (wystąpienie odczynu zapalnego skóry po podaniu produktu w miejscu wcześniej naświetlanym), świąd, zaburzenia skóry
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Częstość nieznana	Chromaturia ^a

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Częstość nieznana	Brak miesiączki, zmniejszenie liczby plemników, brak plemników w nasieniu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Gorączka, osłabienie, dreszcze
Często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Częstość nieznana	Złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej, nieprawidłowy zapis EKG, nieprawidłowa aktywność aminotransferaz, zwiększenie masy ciała ^b
^a Przez dzień lub dwa dni po podaniu.	
^b Zgłaszano u pacjentek z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania otrzymujących dokсорubicynę w ramach leczenia uzupełniającego (badanie NSABP B-15).	

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie produktu Adriblastina pfs prowadzi do ciężkiego zahamowania czynności szpiku (objawiającego się głównie leukopenią i małopłytkowością), zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego (głównie zapalenia błony śluzowej) i ostrych zmian w sercu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antracykliny i związki pochodne, kod ATC: L01DB02.

Dokсорubicyna jest cytotoksycznym antybiotykiem antracyklinowym izolowanym z hodowli *Streptomyces peucetius* var. *caesius*.

Uważa się, że wpływ cytotoksyczny dokсорubicyny na komórki nowotworów złośliwych i jej toksyczne działanie na różne narządy są związane ze zdolnością dokсорubicyny do interkalacji zasad nukleinowych oraz do wiązania się z lipidami błony komórkowej. Interkalacja hamuje replikację nukleotydów i działanie polimeraz DNA i RNA. Ważnym mechanizmem działania cytotoksycznego dokсорubicyny wydaje się jej interakcja z topoizomerazą II prowadząca do powstania rozszczepialnych kompleksów z DNA.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność stosowania schematów zawierających dokсорubicynę w leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi ustalono na podstawie danych zebranych w metaanalizie opublikowanej w 1998 r. przez grupę Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). EBCTCG uzyskuje dane dotyczące wszystkich istotnych badań, opublikowanych lub nie, dotyczących raka piersi we wczesnym stadium i regularnie je aktualizuje. Podstawowymi punktami końcowymi badań nad chemioterapią uzupełniającą były okres przeżycia bez objawów chorobowych (DFS) i całkowity okres przeżycia (OS). Metaanalizy pozwoliły na porównanie tych parametrów po zastosowaniu cyklofosfamid, metotreksatu i 5-fluorouracylu (CMF) w odniesieniu do pacjentów, u których nie była stosowana chemioterapia (19 badań obejmujących 7523 pacjentów) oraz na porównanie schematów zawierających dokсорubicynę z CMF jako aktywną kontrolą (6 badań obejmujących 3510 pacjentów). Do obliczenia skuteczności CMF w porównaniu do braku leczenia wykorzystano połączone wartości oszacowane DFS i OS z tych badań. Współczynnik ryzyka w odniesieniu do DFS po zastosowaniu CMF w porównaniu do niestosowania chemioterapii wynosił 0,76 (95% przedział ufności 0,71-0,82), a w odniesieniu do OS wynosił 0,86 (95% przedział ufności 0,80-0,93).

W sześciu randomizowanych badaniach objętych metaanalizą EBCTCG porównywano schematy zawierające dokсорubicynę z CMF. Oceniono ogółem 3510 kobiet z wczesnym rakiem piersi z zajęciem pachowych węzłów chłonnych; około 70% z nich było przed menopauzą, a 30% - po menopauzie. W momencie przeprowadzania metaanalizy wystąpiło 1745 pierwszych nawrotów i 1348 zgonów. Analizy wykazały, że schematy zawierające dokсорubicynę pozwalają na zachowanie co najmniej 75% skuteczności stosowanego w przeszłości leczenia uzupełniającego CMF ocenianego wskaźnikiem DFS i że są one skuteczne. Współczynnik ryzyka wynosił 0,91 (95% przedział ufności 0,82-1,01) w odniesieniu do DFS (dokсорubicyna: CMF) i 0,91 (95% przedział ufności 0,81-1,03) w odniesieniu do OS.

Największe z 6 badań objętych metaanalizą EBCTCG, które miało charakter randomizowany, otwarty i wieloośrodkowy (NSABP B-15), zostało przeprowadzone z udziałem około 2300 kobiet (80% przed menopauzą; 20% po menopauzie) z wczesnym rakiem piersi z zajęciem pachowych węzłów chłonnych. W badaniu tym porównywano 6 cykli standardowego schematu CMF z 4 cyklami schematu dokсорubicyna-cyklofosfamid (AC) i 4 cyklami schematu AC, po którym następowały 3 cykle leczenia CMF. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pod względem DFS lub OS.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Początkowy okres półtrwania w fazie dystrybucji wynoszący około 5 minut sugeruje szybki wychwyt dokсорubicyny przez tkanki. Natomiast jej wolna eliminacja z tkanek znajduje odzwierciedlenie w długości okresu półtrwania w fazie końcowej, który wynosi od 20 do 48 godzin. Objętość dystrybucji w stanie równowagi waha się od 809 do 1214 l/m², co wskazuje na znaczny wychwyt leku przez tkanki. Stopień związania z białkami osocza dokсорubicyny i jej głównego metabolitu, dokсорubicynolu, wynosi około 74 do 76% i nie zależy od stężenia dokсорubicyny w osoczu do stężenia 1,1 µg/ml.

Obserwowano przenikanie dokсорubicyny do mleka matki (u jednej pacjentki w okresie karmienia piersią), przy czym maksymalne stężenie w mleku stwierdzone po 24 godzinach od zastosowania leczenia było około 4,4 razy większe niż odpowiednie stężenie w osoczu. Dokсорubicynę wykrywano w mleku w okresie do 72 godzin po zastosowaniu tego leku w dawce 70 mg/m² pc., w postaci 15-minutowych wlewów dożylnych, łącznie z cisplatyną w dawce 100 mg/m² pc., w postaci 26-godzinnej wlewu dożylnego. Maksymalne stężenie dokсорubicynolu w mleku po 24 godzinach wynosiło 0,11 µg/ml, a jego AUC w okresie do 24 godzin wynosiło 9,0 µg x h/ml; AUC dokсорubicyny wynosiło z kolei 5,4 µg x h/ml. Dokсорubicyna nie przechodzi przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

W wyniku redukcji enzymatycznej w pozycji 7. i odszczepienia reszty cukrowej daunozaminy

powstają aglikony, czemu towarzyszy powstawanie wolnych rodników, których miejscowe wytwarzanie może się przyczyniać do kardiotoksycznego działania dokсорubicyny. Dystrybucja dokсорubicynolu (DOX-OL) w organizmie pacjentów jest ograniczana szybkością jego powstawania, przy czym jego okres półtrwania w fazie końcowej jest podobny jak w przypadku dokсорubicyny. Względna wielkość ekspozycji na DOX-OL w porównaniu do dokсорubicyny, tj. stosunek AUC DOX-OL do AUC dokсорubicyny, waha się od 0,4 do 0,6.

Eliminacja

Klirens osoczowy mieści się w zakresie od 324 do 809 ml/min/m². Produkt jest eliminowany z osocza przede wszystkim w wyniku metabolizmu i wydalania z żółcią. Około 40% dawki pojawia się w żółci w ciągu 5 dni, natomiast jedynie od 5 do 12% leku i jego metabolitów pojawia się w tym samym okresie w moczu. W moczu odzyskiwano <3% dawki w postaci DOX-OL przez 7 dni.

U otyłych kobiet o masie ciała powyżej 130% idealnej masy dochodzi do istotnego zmniejszenia klirensu układowego dokсорubicyny. U otyłych kobiet stwierdzono istotne zmniejszenie klirensu bez zmiany objętości dystrybucji w porównaniu do kobiet o prawidłowej masie ciała, wynoszącej mniej niż 115% masy idealnej (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka u szczególnych populacji

Dzieci i młodzież

Po podaniu dawki dokсорubicyny od 10 do 75 mg/m² pc. u 60 dzieci i młodzieży w wieku od 2 miesięcy do 20 lat, średni klirens dokсорubicyny wynosił 1443 ± 114 ml/min/m². W następnych analizach wykazano zwiększenie klirensu u 52 dzieci w wieku powyżej 2 lat (1540 ml/min/m²) w porównaniu do dorosłych. Jednak u dzieci w wieku poniżej 2 lat stwierdzono obniżenie klirensu (813 ml/min/m²) w porównaniu do starszych dzieci; jego wartość zbliżała się do zakresu określonego u dorosłych (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie przeprowadzonej oceny farmakokinetyki produktu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) nie zaleca się dostosowywania dawki ze względu na wiek.

Płeć

W opublikowanym badaniu klinicznym z udziałem 6 mężczyzn i 21 kobiet, u których wcześniej nie stosowano antracyklin, stwierdzono istotnie większą wartość mediany klirensu dokсорubicyny u mężczyzn w porównaniu do kobiet (1088 ml/min/m² wobec 433 ml/min/m²). Jednak okres półtrwania dokсорubicyny w fazie końcowej był dłuższy u mężczyzn (54 godzin) niż u kobiet (35 godzin).

Rasa

Nie oceniano wpływu rasy na farmakokinetykę dokсорubicyny.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby stwierdzono zmniejszenie klirensu dokсорubicyny i dokсорubicynolu (patrz punkt 4.2).

Niewydolność nerek

Nie oceniano wpływu zmian czynności nerek na farmakokinetykę dokсорubicyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość i mutageneza

W szeregu badań *in vitro* i *in vivo* wykazano genotoksyczność dokсорubicyny. U szczurów stwierdzono zwiększoną częstość występowania guzów gruczołu sutkowego, a u samic psa stwierdzono tendencję do opóźnienia lub zatrzymania dojrzewania pęcherzyków jajnikowych.

Zaburzenie płodności

W badaniach na zwierzętach dokсорubicyna wykazywała właściwości toksyczne wobec męskich narządów rozrodczych, prowadząc do zaniku jąder, rozsianego zwyrodnienia kanalików nasiennych i hipospermii.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek, woda do wstrzykiwań, kwas chlorowodorowy do ustalenia pH 3,0.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi. Należy unikać kontaktu z roztworami zasadowymi, gdyż może to doprowadzić do hydrolizy dokсорubicyny. Nie należy mieszać dokсорubicyny z heparyną ze względu na niezgodność chemiczną, która może prowadzić do wytrącania osadu.

Nie należy mieszać dokсорubicyny z fluorouracylem (np. w tym samym worku do infuzji dożylniej lub przez łącznik Y przewodu do infuzji dożylniej) ze względu na zgłaszaną niezgodność tych produktów, która może prowadzić do wytrącania osadu. Jeżeli zalecane jest skojarzone stosowanie dokсорubicyny z fluorouracylem, zaleca się przepłukanie przewodu do infuzji dożylniej pomiędzy podaniem tych produktów.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C. Chronić przed światłem.

Przechowywanie roztworu do wstrzykiwań w lodówce może powodować przejście produktu leczniczego w postać żelu. Żel powraca do postaci lekko kleistej, a następnie do postaci roztworu po dwóch do maksymalnie czterech godzinach w temperaturze pokojowej (15°C - 25°C).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 polipropylenowa fiolka o pojemności 5 ml, 25 ml lub 100 ml zamknięta gumowym korkiem z aluminiowym kapslem i plastikową nakładką, w tekturowym pudełku.

1 fiolka ze szkła typu I o pojemności 5 ml, 25 ml lub 100 ml zamknięta korkiem z gumy chlorobutylowej z aluminiowym zamknięciem i nieprzezroczystą, kolorową, plastikową nakładką typu „flip-off”. Każda fiolka zapakowana jest w przezroczystą plastikową osłonę, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Zaleca się przestrzeganie następujących zasad bezpieczeństwa, dotyczących wszystkich leków przeciwnowotworowych:

- Personel powinien być przeszkolony w zakresie prawidłowej techniki przygotowywania i podawania produktu.
- Kobiety ciężarne nie powinny wykonywać żadnych czynności związanych z podawaniem produktu.
- Pracownicy mający kontakt z doksorubicyną powinni używać odzieży ochronnej: okularów, fartuchów, jednorazowych rękawiczek i masek.
- Przygotowanie roztworu do wlewu powinno odbywać się w specjalnie do tego przeznaczonym pomieszczeniu (najlepiej w komorze z laminarnym przepływem powietrza). Powierzchnia do pracy powinna być zabezpieczona jednorazowym, chłonnym papierem z plastikową warstwą ochronną.
- Wszystkie materiały zastosowane do przygotowania, podania produktu oraz usuwania pozostałości, w tym rękawiczki, powinny być umieszczone w specjalnych opakowaniach przeznaczonych do przechowywania środków wysokiego ryzyka i przekazane do zniszczenia w bardzo wysokiej temperaturze.
- W razie przypadkowego zanieczyszczenia produktem, przedmioty należy umyć roztworem podchlorynu sodu (1%), a następnie opłukać dużą ilością wody.
- Wszystkie zastosowane materiały higieniczne powinny być zniszczone w wyżej wymieniony sposób.
- W razie przypadkowego kontaktu produktu ze skórą, należy dobrze oczyścić skórę dużą ilością wody z mydłem lub roztworem dwuwęglanu sodu. Nie należy czyścić skóry szczoteczką.
- W razie przypadkowego kontaktu produktu z oczami, należy odchylić powiekę i płukać oczy dużą ilością wody przez co najmniej 15 minut. Przepłukać roztworem dwuwęglanu sodu. Następnie należy poradzić się lekarza.
- Po zdjęciu rękawiczek należy zawsze myć ręce.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4710

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 20 grudnia 1999
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 października 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**