

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Doksorubicin Teva 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml zdravila Doksorubicin Teva 2 mg/ml vsebuje 2 mg doksorubicinijevega klorida.
5 ml zdravila Doksorubicin Teva 2 mg/ml vsebuje 10 mg doksorubicinijevega klorida.
10 ml zdravila Doksorubicin Teva 2 mg/ml vsebuje 20 mg doksorubicinijevega klorida.
25 ml zdravila Doksorubicin Teva 2 mg/ml vsebuje 50 mg doksorubicinijevega klorida.
100 ml zdravila Doksorubicin Teva 2 mg/ml vsebuje 200 mg doksorubicinijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml zdravila Doksorubicin Teva 2 mg/ml vsebuje 3,54 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra rdeča raztopina. pH = 2,7–3,3.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- rak dojke,
- neadjuvantna in adjuvantna terapija osteosarkoma,
- napredovali sarkom mehkega tkiva pri odraslih,
- drobnocelični pljučni rak (SCLC),
- Hodgkinov limfom,
- visoko malignen ne-Hodgkinov limfom,
- indukcijska in konsolidacijska terapija akutne limfatične levkemije,
- akutna mieloblastna levkemija,
- napredovali multipli mielom,
- napredovali ali ponavljajoči se karcinom endometrija,
- napredovali papilarni/folikularni rak ščitnice ali njegova ponovitev,
- anaplastični rak ščitnice,
- sistemsko zdravljenje lokalno napredovalega ali metastaziranega karcinoma sečnega mehurja,
- intravezikalno zdravljenje za preprečevanje ponovitev površinske oblike karcinoma sečnega mehurja po transuretralni resekciji,
- ponavljajoči se karcinom jajčnikov,
- Wilmsov tumor (v stadiju II pri visoko malignih različicah, vsi napredovali stadiji [III – IV]),
- napredovali nevroblastom.

Doksorubicin se pogosto uporablja v kombiniranih kemoterapevtskih režimih z drugimi citotoksičnimi zdravili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Doksorubicinijev klorid se sme dajati samo pod nadzorom ustrezno usposobljenega zdravnika, izobraženega v izvajanju citotoksične terapije. Bolnike je treba med zdravljenjem pozorno in pogosto spremljati.

Zaradi tveganja za kardiomiopatijo, ki je pogosto smrtna, je treba pred vsako aplikacijo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem za posameznega bolnika.

Pred začetkom zdravljenja se priporoča preverjanje delovanja jeter z običajnimi preiskavami, kot so AST, ALT, alkalna fosfataza in bilirubin, in preverjanje delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Z ultrazvokom ali scintigrafijo srca je treba opraviti analizo iztisnega deleža levega prekata (LVEF), da se oceni stanje bolnikovega srca. Ta kontrola je potrebna pred začetkom zdravljenja in po vsakem skupnem odmerku okoli 100 mg/m² (glejte poglavje 4.4).

Pri intravenski (i. v.) aplikaciji doksorubicina je potrebna velika previdnost. Priporočeno je, da se zdravilo daje preko kanala, skozi katerega prosto teče fiziološka raztopina ali 5 % raztopina glukoze za intravensko uporabo, v obliki 3-5 minutne aplikacije zdravila. Ta način zmanjša tveganje za razvoj tromboze in perivenske ekstrapazacije, ki povzroči hudo obliko celulitisa, nastanek mehurjev in nekroze tkiva. Doksorubicin se sme aplicirati intravensko v obliki nekajminutnega bolusa, kratke (največ enourne) infuzije ali neprekinjene (največ 96-urne) infuzije. Neposredno intravensko injiciranje se ne priporoča zaradi tveganja za ekstrapazacijo, ki se lahko zgodi kljub ustreznemu vračanju krvi ob aspiraciji z iglo.

Doksorubicin se ne sme dajati po intramuskularni, subkutani, peroralni ali intratekalni poti.

Intravenska aplikacija

Odmerek se ponavadi izračuna na podlagi telesne površine (mg/m²). Odmerjanje doksorubicina se lahko razlikuje glede na indikacijo (solidni tumorji ali akutna levkemija) in glede na uporabo v specifičnem terapevtskem režimu (kot samostojna učinkovina, v kombinaciji z drugimi citotoksičnimi učinkovinami ali kot del multidisciplinarnih postopkov, ki vključujejo kombinacijo kemoterapije, kirurškega posega, obsevanja in hormonskega zdravljenja).

Monoterapija:

Priporočeni odmerek je 60–75 mg/m² telesne površine v enem odmerku ali ločenih odmerkih na 2 do 3 zaporedne dneve, danih intravensko v 21-dnevnih intervalih. Odmerki in režim odmerjanja se lahko prilagodijo v skladu s protokolom. Za natančne informacije o odmerjanju upoštevajte trenutno veljavne protokole.

Kombinirana terapija:

Kadar se doksorubicinijev klorid uporablja v kombinaciji z drugimi citostatiki, je treba odmerek zmanjšati na 30–60 mg/m² vsake 3 do 4 tedne.

Največji skupni odmerek:

Največji skupni odmerek 450–550 mg/m² telesne površine se ne sme preseči (vključno z uporabo podobnih zdravil, npr. daunorubicina).

Pri bolnikih s sočasno boleznijo srca, ki se zdravijo z obsevanjem mediastinuma in/ali srca, bolnikih, ki so se že zdravili z alkilirajočimi učinkovinami, in bolnikih, pri katerih je tveganje posebej veliko (npr. bolnikih z arterijsko hipertenzijo, ki traja dlje kot 5 let; s poškodbo koronarnih arterij, srčnih zaklopk ali srčne mišice v anamnezi; ali pri bolnikih, starejših od 70 let), se ne sme preseči največji skupni odmerek 400 mg/m² telesne površine. Pri teh bolnikih je treba še bolj poglobljeno spremljati delovanje srca (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov:

Bolniki z oslABLJENIM imunskim sistemom:

V primeru imunosupresije je treba odmerek zmanjšati; alternativni odmerek je 15–20 mg/m² telesne površine na teden.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter:

V primeru okvarjenega delovanja jeter je treba odmerek zmanjšati skladno z naslednjo razpredelnico:

raven bilirubina v serumu	priporočeni odmerek
20–50 µmol/l	polovica običajnega odmerka
> 50–85 µmol/l	četrtnina običajnega odmerka
> 85 µmol/l	zdravljenje se mora končati

Bolniki z okvaro ledvic:

Bolniki z ledvično insuficienco (pri katerih je GFR manjša od 10 ml/min) smejo dobiti samo 75 % načrtovanega odmerka.

Bolniki s tveganjem za okvaro srca:

Pri bolnikih, s povečanim tveganjem za kardiotsičnost, je treba namesto injiciranja pretehtati možnost 24-urne neprekinjene infuzije posameznega odmerka. Tako bo toksičnost, povezana s srcem, manj pogosta, medtem ko se terapevtska učinkovitost zdravila ne bo zmanjšala. Pri teh bolnikih je treba pred vsakim ciklom zdravljenja izmeriti iztisno frakcijo.

Bolniki z omejeno rezervo kostnega mozga, ki ni posledica razvoja bolezni na kostni mozeg:

Odmerke bo morda treba zmanjšati pri bolnikih, ki so se v preteklosti zdravili z mielosupresivnimi učinkovinami, ker morda nimajo zadostne zaloge kostnega mozga.

Starejši:

Starejšim bolnikom bo morda treba zmanjšati odmerek.

Pediatrična populacija:

Zaradi znatnega tveganja, da doksorubicin povzroči kardiotsičnost v otroštvu, je treba upoštevati največje skupne odmerke, odvisne od bolnikove starosti. Običajno je pri otrocih (mlajših od 12 let) največji skupni odmerek 300 mg/m², pri mladostnikih (starejših od 12 let) pa 450 mg/m². Največji skupni odmerek za dojenčke še ni določen, vendar domnevajo, da je v tej skupini toleranca za zdravilo še manjša.

Za otroke je treba odmerek zmanjšati, ker imajo povečano tveganje za kardiotsičnost, zlasti zapoznelo. Pričakovati je treba, da se bo pojavila toksičnost za kostni mozeg, z najnižjimi vrednostmi 10 do 14 dni po začetku zdravljenja. Upoštevajte veljavne terapevtske protokole in strokovno literaturo.

Opomba: odmerjanje S-liposomskega doksorubicina se razlikuje od odmerjanja (običajnega) doksorubicina. Ti formulaciji se ne smeta izmenjavati.

Intravezikalna uporaba

Doksorubicinijev klorid se lahko za zdravljenje površinskega raka sečnega mehurja in za preprečevanje ponovitve po transuretralni resekciji (TUR) daje z intravezikalno instilacijo. Priporočeni odmerek za intravezikalno zdravljenje površinskega raka sečnega mehurja je 30–50 mg v 25–50 ml fiziološke raztopine na instilacijo. Optimalna koncentracija je približno 1 mg/ml. Raztopina mora ostati v sečnem mehurju eno do dve uri. V tem času je treba bolnika vsakih 15 minut obrniti za 90°. Da bi se izognili neželeni razredčitvi z urinom, se bolniku naroči, naj 12 ur pred instilacijo ne pije ničesar (s tem bi se morala tvorba seča zmanjšati na približno 50 ml/h). Instilacija se lahko ponavlja v enotedenskih ali enomesečnih intervalih, odvisno od tega, ali je zdravljenje terapevtsko ali profilaktično.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, druge antracikline ali antracenedione ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kontraindikacije za intravensko uporabo:

- izrazita in trajna mielosupresija in/ali hud stomatitis kot posledica preteklega citotoksičnega zdravljenja in/ali obsevanja (vključno z bolniki, ki imajo visoko tveganje za krvavitve),
- akutna sistemska okužba,
- huda okvara delovanja jeter,
- huda aritmija, okvara delovanja srca, akutni miokardni infarkt, miokardni infarkt v anamnezi, akutna vnetna bolezen srca,
- preteklo zdravljenje z največjim dovoljenim skupnim odmerkom antraciklinov,
- dojenje.

Kontraindikacije za intravezikalno uporabo:

- invazivni tumorji, ki so prodrli v sečni mehur (stadij nad T₁),
- okužbe sečil,
- vnetje sečnega mehurja,
- težave s kateterizacijo;
- hematurija,
- dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošna opozorila

Doksorubicin se sme dajati samo pod nadzorom ustrezno usposobljenega zdravnika, izobraženega v izvajanju citotoksične terapije. Bolnike je treba med zdravljenjem pozorno in pogosto opazovati. Treba je pozorno opazovati, ali so se morda pojavili klinični zapleti, predvsem pri starejših bolnikih, bolnikih z boleznijo srca v anamnezi ali s supresijo kostnega mozga ali pri bolnikih, ki so se že zdravili z antraciklini ali obsevanjem mediastinuma.

Pred ali med zdravljenjem z doksorubicinom se priporočajo naslednje preiskave (pogostnost teh preiskav je odvisna od bolnikovega splošnega zdravstvenega stanja, odmerka in sočasne uporabe drugih zdravil):

- rentgenogram prsnega koša ter EKG;
- redno preverjanje delovanja srca (merjenje LVEF, npr. z EKG, UZ in slikanjem MUGA);
- pregled ustne votline in žrela zaradi morebitnih sprememb sluznice;
- krvne preiskave: hematokrit, trombociti, diferencialna bela krvna slika, AST, ALT, LDH, bilirubin, sečna kislina.

Doksorubicin se ne sme dajati po intramuskularni, subkutani, peroralni ali intratekalni poti.

Bolnike je treba obvestiti, da je po dajanju zdravila urin lahko rdečkaste barve. Navzea, bruhanje in mukozitis so pogosto zelo hudi in se morajo ustrezno zdraviti.

Kardiotoksičnost:

Kadar se preseže največji skupni kumulativni odmerek (pri odraslih je to 550 mg/m² BSA, v primeru pretekle terapije z obsevanjem prsnega koša ali med sočasno terapijo z alkilirajočimi citostatiki pa 400 mg/m² BSA), se pojavnost kardiomiopatije kot posledice uporabe antraciklinov hitro veča, celo pri bolnikih, ki nimajo predobstoječih dejavnikov tveganja. V posameznih primerih so opazili, da se je kardiotoksičnost pojavila tudi pri veliko manjših skupnih odmerkih. Bolniki imajo na primer po skupnem kumulativnem odmerku 550 mg/m² BSA 5 % tveganje za razvoj hude srčne okvare.

Skupni odmerek je treba upoštevati, kadar se zdravilo uporablja pri otrocih, ki na splošno prenesejo manjše skupne odmerke in pri katerih so dodatna terapija z obsevanjem, mladost ob začetku terapije in agresivne sočasne terapije vzrok za posebej veliko tveganje, tako da se lahko razvije zapoznela, smrtno nevarna kardiotoksičnost z disfunkcijo prekatov, odpovedjo srca in/ali aritmijo. Na splošno so deklice, v primerjavi s fanti, še posebej nagnjene k zapozneli kardiotoksičnosti po zdravljenju z doksorubicinom.

Posebna previdnost je potrebna tudi pri otrocih, mlajših od dveh let, pri bolnikih, ki so se že zdravili zaradi bolezni srca (koronarna srčna odpoved, odpoved srca), in pri kronološki povezavi s hipertermično terapijo.

Pred kemoterapijo z doksorubicinom, med njo in po njej je treba preverjati delovanje srca z EKG-jem, UZ srca in slikanjem MUGA.

Mielosupresija:

Če je prisotna huda mielosupresija se doksorubicina ne sme uporabljati; v tem primeru je potrebno zmanjšati odmerek ali odložiti uporabo zdravila.

Bolnike je treba pozorno spremljati, tako da se zagotovi hitro in učinkovito zdravljenje hude okužbe in/ali krvavitve. Obstoječe okužbe se morajo pozdraviti, preden se začne terapija z doksorubicinom.

Bolezni prebavil:

Priporoča se antiemetična profilaksa.

Opomba: doksorubicin se ne sme uporabljati, če ima bolnik vnetje, razjede ali diarejo.

Preverjanje krvnih vrednosti:

Pred vsakim ciklom zdravljenja je treba preveriti skupno in diferencialno število levkocitov, eritrocitov in trombocitov. Pri bolnikih s supresijo kostnega mozga, ki je posledica uporabe doksorubicinijevega klorida in vpliva predvsem na levkocite, je potrebno temeljito spremljanje krvne slike, ker lahko huda mielosupresija vodi do okužb in krvavitev. Pri odmerkih, ki se priporočajo za zdravljenje solidnih tumorjev, se lahko pojavi huda levkopenija (med zdravljenjem s celotnim odmerkom doksorubicinijevega klorida se pričakuje, da se bo število levkocitov zmanjšalo na $1000/\text{mm}^3$ ali manj). Levkopenija je najizrazitejša 10 do 14 dni po zdravljenju, število levkocitov pa se večinoma normalizira do 21. dneva. Zdravljenje se ne sme začeti oziroma nadaljevati, če je število nevtrofilcev nižje od $2000/\text{mm}^3$. Pri zdravljenju akutnih levkemij se lahko ta vrednost prilagodi na nižjo, odvisno od okoliščin. Potrebne so tudi redne preiskave krvi, ker po zdravljenju s protitumorskimi snovmi obstaja tveganje za razvoj sekundarne levkemije. Remisijo akutne levkemije je mogoče doseči, če se diagnosticira v zgodnjem stadiju in zdravi z ustreznimi kemoterapevtskimi shemami.

Preverjanje delovanja srca:

Znano je, da zdravljenje z antraciklini lahko povzroči kardiomiopatijo, odvisno od skupnega odmerka. Zato se skupni odmerek $450\text{--}550\text{ mg/m}^2$ ne sme preseči. Pri večjih odmerkih se zaskrbnjujoče poveča tveganje za odpoved srca. Kardiotoksičnost, ki jo povzroča doksorubicin, se običajno pojavi med zdravljenjem ali v dveh mesecih po končanem zdravljenju, vendar so poročali tudi o pojavljanju zapoznelih zapletov (mesece in leta po zdravljenju). Zato je treba pred začetkom zdravljenja oceniti delovanje srca in ga pozorno spremljati tudi skozi celotno obdobje zdravljenja. Pred vsakim ciklom zdravljenja in po njem je priporočena elektrokardiografija. Spremembe EKG-ja, npr. depresija ali negativni val T, zmanjšanje v segmentu ST ali aritmije so ponavadi znak akutnega, vendar prehodnega (reverzibilnega) toksičnega učinka, in ne predstavljajo indikacije za prekinitev zdravljenja z doksorubicinom. Za kardiotoksičnost, ki je posledica zdravljenja z antraciklini, sta bolj značilna zmanjšanje amplitude vala QRS in podaljšanje sistoličnega časovnega intervala.

Najzanesljivejši znak, ki napoveduje kardiomiopatijo, je zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF), ki se ugotovi z ultrazvočno preiskavo ali scintigrafijo srca. Merjenje LVEF je treba opraviti pred zdravljenjem ter ga ponoviti po vsakem akumuliranem odmerku okoli 100 mg/m^2 in če se pojavijo klinični znaki odpovedi srca. Praviloma je znak prizadetosti delovanja srca absolutno zmanjšanje LVEF vrednosti za $\geq 10\%$ ali zmanjšanje pod 50% pri bolnikih, ki so imeli normalne izhodiščne vrednosti. V teh primerih je treba temeljito pretehtati, ali je nadaljevanje zdravljenja z

doksorubicinom ustrezno. Tveganje za kardiotsičnost je lahko večje pri bolnikih, ki so se v preteklosti zdravili z obsevanjem mediastinuma oziroma perikardija, pri bolnikih, ki so se zdravili z drugimi antraciklini in/ali antracenedioni, pri bolnikih, starejših od 70 ali mlajših od 15 let, ali pri tistih bolnikih, ki imajo bolezni srca v anamnezi. V skupni odmerek doksorubicina, ki ga je dobil posamezen bolnik, je treba všteti morebitne pretekle ali sočasne terapije z drugimi potencialno kardiotsičnimi učinkovinami, kot je zdravljenje z velikimi intravenskimi odmerki ciklofosfamida, obsevanje mediastinalnega prostora ali uporaba podobnih antraciklinov, kot je daunorubicin. Poročali so o akutnih hudih aritmijah, ki so se pojavile med dajanjem doksorubicina ali v nekaj urah po njem.

Simptomi bolezni srca se lahko pojavijo tudi med nosečnostjo pri ženskah, ki so se v preteklosti (do 20 let nazaj) zdravile z doksorubicinom, tudi če prej niso imele neželenih srčnih dogodkov. Poročali so o primerih kongestivne srčne odpovedi in pljučnega edema. Ženske, ki so se v preteklosti zdravile z doksorubicinom in ki zanosijo, je treba spremljati zaradi morebitnega pojava neželenih srčnih dogodkov. Glejte tudi poglavje 4.8.

Preverjanje delovanja jeter:

Doksorubicin se večinoma izloča preko hepatobiliarnega sistema. Če ima bolnik okvaro jeter ali je sekrecijo žolča ovirana, se lahko izločanje zdravila podaljša, posledica pa je splošna toksičnost. Pred začetkom zdravljenja in med njim se priporoča preverjanje delovanja jeter z običajnimi preiskavami, kot so AST, ALT, ALP in bilirubin, ker bo morda potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba pred zdravljenjem z doksorubicinom oceniti razmerje med koristjo in tveganjem. Pri bolnikih, ki so se prej zdravili z obsevanjem mediastinuma so poročali o hudi jetrni toksičnosti, včasih s smrtnim izidom. Pred zdravljenjem z doksorubicinom in med njim je treba preveriti skupno količino bilirubina v serumu.

Preverjanje ravni sečne kisline v serumu:

Med terapijo se lahko raven sečne kisline v serumu poveča. Če nastopi hiperurikemija, je treba uvesti antihiperurikemično terapijo.

Treba je preverjati raven sečne kisline v krvi in poskrbeti, da bolnik dobi zadostno količino tekočine (najmanj 3 l/m² dnevno). Po potrebi se lahko uporabi zaviralec ksantin-oksidadze (alopurinol).

Bolnikom s hudo okvaro delovanja ledvic bo verjetno treba zmanjšati odmerke (glejte poglavje 4.2.).

Kombinacija z drugimi kemoterapijami za zdravljenje raka:

Doksorubicinjev klorid lahko poveča toksičnost drugih kemoterapij za zdravljenje raka (glejte poglavje 4.5). Doksorubicin poveča toksičnost obsevanja za srčno mišico, sluznice, kožo in jetra.

Kancerogeneza, mutageneza in zmanjšanje plodnosti:

V poskusih *in vitro* in *in vivo* je bil doksorubicin genotoksičen in mutagen. Doksorubicin lahko povzroči neplodnost v obdobju uporabe zdravila. Glejte poglavji 4.6 in 5.3.

Ekstravazacija:

Zbadanje ali pekoč občutek na predelu aplikacije sta lahko znaka manj obsežne ekstravazacije. Posledica ekstravazacije je huda in napredujoča nekroza tkiva. Če nastopi ekstravazacija ali v primeru suma nanjo je treba injiciranje prekiniti in znova začeti injiciranje v drugo krvno žilo. 24-urno hlajenje predela lahko ublaži posledice in neugodje. Bolnika je treba pozorno spremljati nekaj tednov. Morda bo potreben kirurški poseg.

Cepiva:

Cepljenje se ne priporoča (glejte poglavje 4.5). V obdobju zdravljenja z doksorubicinijevim kloridom bolniki ne smejo biti v stiku z ljudmi, ki so se nedavno cepili proti poliomielitisu.

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje 18 mg natrija na 5 ml vialo, kar je enako 0,9 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 35 mg natrija na 10 ml vialo, kar je enako 1,8 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 89 mg natrija na 25 ml vialo, kar je enako 4,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 354 mg natrija na 100 ml vialo, kar je enako 17,7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi predhodne ali sočasne uporabe drugih antraciklinov, drugih, potencialno kardiotoksičnih zdravil (npr. 5-fluorouracila, ciklofosfamida ali paklitaksela), ali zdravil, ki vplivajo na delovanje srca (npr. antagonisti kalcija), se poveča kardiotoksičnost doksorubicina. Kadar se doksorubicin uporablja skupaj z naštetimi učinkovinami, je treba pozorno spremljati delovanje srca.

Uporaba trastuzumaba v kombinaciji z antraciklini (kot je doksorubicinom) je povezana z visokim tveganjem za kardiotoksične učinke.

Če je to mogoče, naj se zdravniki izognejo terapiji z antraciklini še 24 tednov po koncu zdravljenja s trastuzumabom. Če se uporabljajo antraciklini, je treba pozorno spremljati delovanje bolnikovega srca. Sočasna uporaba antraciklinov in trastuzumaba mora biti omejena na dobro nadzorovana klinična preskušanja s spremljanjem delovanja srca. Tveganje za kardiotoksičnost med zdravljenjem s trastuzumabom obstaja tudi pri bolnikih, ki so se v preteklosti zdravili z antraciklini, vendar je manjše od tveganja pri sočasni uporabi trastuzumaba in antraciklinov.

(Predhodno) zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na delovanje kostnega mozga (npr. citostatične učinkovine, sulfonamidi, kloramfenikol, fenitoin, derivati amidopirina, antiretrovirusna zdravila), lahko vodi do hudih hematopoetskih motenj. Morda bo treba spremeniti odmerke doksorubicina. V kombinaciji z drugimi citostatiki (npr. citarabinom, cisplatinom in ciklofosfamidom) se lahko toksični učinki terapije z doksorubicinom povečajo.

Druga hepatotoksična zdravila (npr. 6-merkaptopurin), lahko povečajo hepatotoksičnost doksorubicina.

Pri kombiniranju doksorubicinijevega klorida s ciklosporinom bo morda potrebna prilagoditev odmerka. Pri sočasni uporabi s ciklosporinom se očistek doksorubicina zmanjša za približno 50 %. Vrednost AUC doksorubicina se poveča za 55 %, vrednost AUC doksorubicinola pa za 350 %. Pri tej kombinaciji se predlaga 40% zmanjšanje odmerka doksorubicina. Ciklosporin zavira (podobno kot verapamil) CYP3A4 in P-glikoprotein, kar lahko pojasni medsebojno delovanje in posledično povečanje neželenih učinkov.

Tudi zaviralci citokroma P-450 (npr. cimetidin) zmanjšajo plazemski očistek in povečajo vrednost AUC doksorubicina, verjetno s podobnimi mehanizmi kot ciklosporin, zato lahko prav tako privedejo do povečanja neželenih učinkov. Nasprotno pa induktorji citokroma P-450 (npr. fenobarbital in rifampicin) znižajo ravni doksorubicina v plazmi in tako povzročijo, da se njegova učinkovitost zmanjša.

Doksorubicin je močan povzročitelj preobčutljivosti na obsevanje; ponovne reakcije zaradi izpostavitve obsevanju, ki jih povzroča, so lahko smrtno nevarne. Pretekla, sočasna ali poznejša terapija z obsevanjem lahko poveča kardiotoksične in hepatotoksične učinke doksorubicina. To velja tudi za sočasne terapije s kardiotoksičnimi in hepatotoksičnimi zdravili. Če terapiji z doksorubicinom sledi zdravljenju s ciklofosfamidom, lahko to poleg povečanja kardiotoksičnosti tudi poslabša hemoragični cistitis.

Če bolnik pred uporabo doksorubicina prejme aplikacijo paklitaksela, je lahko posledica povečana koncentracija doksorubicina in/ali njegovih presnovkov v plazmi. Obstajajo podatki, ki nakazujejo, da je ta učinek manjši, če bolnik prejme antraciklin pred uporabo paklitaksela.

Terapija z doksorubicinom lahko privede do povišane ravni sečne kisline v serumu, zato bo morda potrebno prilagoditi odmerke učinkovin, ki znižujejo ravni sečne kisline.

Doksorubicin lahko zmanjša biološko uporabnost peroralnih odmerkov digoksina.

Po sočasni uporabi z doksorubicinijevim kloridom se absorpcija zdravil za zdravljenje epilepsije (npr. karbamazepina, fenitoina in valproata) zmanjša.

V obdobju zdravljenja z doksorubicinijevim kloridom se bolniki ne smejo aktivno cepiti in biti v stiku z ljudmi, ki so se nedavno cepili proti poliomielitisu.

Doksorubicin se veže na heparin in 5-fluorouracil. Možni posledici sta nastanek oborine in izguba učinkovitosti obeh substanc. Več podrobnosti je v poglavju 6.2.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost:

Pri ženskah lahko doksorubicin v obdobju uporabe zdravila povzroči neplodnost.

Doksorubicin lahko povzroči amenorejo. Po koncu zdravljenja se ovulacija in menstruacija vrmeta, vendar pa se lahko pojavi prezgodnja menopavza.

Moškim, ki se zdravijo z doksorubicinom, je treba svetovati, naj ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in še do 6 mesecev po njem ter naj se pred zdravljenjem pozanimajo o možnostih kriokonzervacije (ali kriopreservacije) sperme zaradi možnosti ireverzibilne neplodnosti kot posledice zdravljenja z doksorubicinom.

Doksorubicin je mutagen in lahko povzroči poškodbe kromosomov v človeških spermatozoidih.

Oligospermija ali azospermija sta lahko trajni; čeprav so v nekaterih primerih poročali, da se je število spermijev povrnilo na normalno raven. To se lahko zgodi več let po končani terapiji. Moški, ki se zdravijo z doksorubicinom, morajo uporabljati učinkovite kontraceptivne metode. Moški, ki se zdravijo z doksorubicinom, morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Nosečnost:

Doksorubicin se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Na splošno se smejo citostatiki uporabljati med nosečnostjo samo ob natančni indikaciji in po pretehtanju razmerja med koristjo za mater in morebitnim tveganjem za plod. Študije na živalih so pokazale, da ima doksorubicin toksične učinke na zarodek oziroma plod in teratogene učinke (glejte poglavje 5.3).

Ženske in moški morajo med zdravljenjem in do 6 mesecev po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Ženske ne smejo zanositi med zdravljenjem in še do 6 mesecev po njem.

Dojenje:

Poročali so, da se doksorubicin pri ljudeh izloča v materino mleko. Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti. Ker je uporaba doksorubicina v obdobju dojenja kontraindicirana, je treba med zdravljenjem z doksorubicinom dojenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar je treba bolnike opozoriti, naj ne vozijo in ne uporabljajo strojev, ker se med zdravljenjem pogosto pojavita navzea in bruhanje.

4.8 Neželeni učinki

Zdravljenje z doksorubicinom pogosto povzroči neželene učinke. Nekateri od teh učinkov so dovolj hudi, da je potrebno pozorno spremljanje bolnika. Hitrost aplikacije in odmerek vplivata na pogostnost in vrsto neželenih učinkov. Supresija kostnega mozga je akutni neželeni učinek, ki omejuje odmerek, vendar je večinoma prehodna. Klinične posledice toksičnosti doksorubicina za kostni mozeg oziroma hematološke toksičnosti so lahko povišana telesna temperatura, okužbe, sepsa/septikemija, septični šok, krvavitve, hipoksija tkiva ali smrt. Pri skoraj vseh bolnikih se pojavijo navzea in bruhanje ter alopecija.

Intravezikalno dajanje lahko povzroči naslednje neželene učinke: hematurijo, iritacijo sečnega mehurja in sečnice, strangurijo in polakisurijo. Te reakcije so ponavadi zmerne in kratkotrajne.

Intravezikalno dajanje doksorubicina lahko včasih povzroči hemoragični cistitis, kar povzroči zmanjšanje zmogljivosti sečnega mehurja.

Ekstravazacija lahko povzroči hud celulitis, nastanek mehurjev, tromboflebitis, limfangitis in lokalno nekrozo tkiva, zaradi katere je lahko potreben kirurški poseg (vključno s transplantacijo kože).

Neželeni učinki so naštetih spodaj, razvrščeni po organskih sistemih in absolutni pogostnosti (vsi dogodki, o katerih so poročali). Kategorije pogostnosti so opredeljene tako: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Srčne bolezni

Zelo pogosti: kardiotoksičnost.

Pogosti: smrtno nevarna kongestivna (dilatativna) kardiomiopatija (po kumulativnem odmerku 550 mg/m^2); sinusna tahikardija, prekatna tahikardija, tahiaritmija, nadprekatne in prekatne ekstrasistole, bradikardija, aritmija; asimptomatsko zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata.

Zelo redki: nespecifične spremembe EKG-ja (spremembe ST, nizka napetost, dolgi intervali Q-T); posamezni primeri smrtno nevarnih aritmij, akutna odpoved levega prekata, perikarditis, sindrom perikarditis-miokarditis s smrtnim izidom; atrioventrikularni blok, kračni blok.

Doksorubicin je kardiotoksičen. Tveganje, da se pokažejo kardiotoksični neželeni učinki, je povečano med obsevanjem mediastinuma in po njem, po predhodnem zdravljenju s potencialno kardiotoksičnimi spojinami (npr. antraciklini in ciklofosfamidom), pri starejših bolnikih (starejših od 60 let) in pri tistih z izraženo arterijsko hipertenzijo (glejte poglavje 4.4).

Kardiotoksični učinek doksorubicina se lahko pokaže na dva načina:

Akutni

Akutni neželeni učinki se večinoma pojavijo v prvih 24 do 48 urah po začetku terapije in niso odvisni od odmerka. Značilni simptomi so začasna aritmija (pogosto), zlasti sinusna tahikardija (pogosto), ter nadprekatne in prekatne ekstrasistole. Nakazujejo jih (zelo redko) nespecifične spremembe EKG-ja (spremembe ST, nizka napetost in dolgi intervali Q-T).

Te spremembe so večinoma reverzibilne in ne predstavljajo kontraindikacije za ponavljajočo se uporabo doksorubicina. Vendar se lahko med uporabo doksorubicina ali nekaj ur po njej pojavijo smrtno nevarne aritmije; poročali so o posameznih primerih akutne odpovedi levega prekata, perikarditisa ali smrtnega sindroma perikarditis-miokarditis.

Zapozneli

Zapozneli neželeni učinki so znak toksičnosti za organe, odvisne od odmerka, ki je večinoma ireverzibilna in pogosto smrtno nevarna. Pogosto se kažejo kot kongestivna (dilatacijska) kardiomiopatija z znaki odpovedi levega prekata, ki se pojavi v nekaj mesecih po koncu terapije. Kardiotoksičnost se lahko prvič pokaže šele več let po koncu terapije; njena pojavnost narašča s skupnim kumulativnim odmerkom (glejte poglavje 4.4).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: mielosupresija, vključno z levkopenijo, nevtropenijo, trombocitopenijo in anemijo.

Mielosupresija je eden od neželenih učinkov, ki omejujejo odmerke, in je lahko huda. Kaže se večinoma kot zmanjšanje števila levkocitov. Levkopenijo so opazili pri skoraj 75 % bolnikov z ustrežno rezervo kostnega mozga, ki so vsakih 21 dni dobivali odmerke 60 mg/m² BSA. Poročali so tudi o trombocitopeniji, nevtropeniji in anemiji, vendar manj pogosto. V povezavi s pojavom supresije kostnega mozga so opazili tudi okužbe (zelo pogosto) in krvavitve. Mielosupresija je običajno najizrazitejša 10 do 14 dni po dajanju doksorubicina in v večini primerov poneha med 21. in 28. dnem. Če se pojavita trombocitopenija ali anemija, nastopita v istem obdobju, vendar običajno nista tako hudi (glejte poglavje 4.4).

Očesne bolezni

Neznana: konjunktivitis/keratitis, povečana tvorba solz.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Neznana: bronhospazem.

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: prebavne motnje,
diareja,
navzea in bruhanje,
mukozitis, stomatitis, ezofagitis.

Pogosti: anoreksija.

Občasni: krvavitev v prebavilih,
bolečine v trebuhu,
nekroza debelega črevesa z obilno krvavitvijo in hudimi okužbami,

Zelo redki: erozije/razjede na želodcu,
razjede na sluznicah (usta, žrelo, požiralnik, prebavni trakt),
hiperpigmentacija ustne sluznice.

Doksorubicin ima velik emetogeni potencial; prvi dan zdravljenja, pa tudi pozneje, pri približno 80 % bolnikov nastopita sorazmerno huda navzea in bruhanje (glejte poglavje 4.4). Poleg tega se lahko pojavijo izguba apetita (pogosto) ter razjede na sluznicah ust, žrela, požiralnika in prebavnega trakta. V hudih oblikah lahko privedejo do okužb. Zaradi zaviranja proliferacije v črevesnem epiteliju se lahko pojavi diareja (zelo pogosto). V povezavi s kombiniranim zdravljenjem s citarabinom so poročali o nekrozi debelega črevesa z obilno krvavitvijo in hudimi okužbami (občasno). Po terapiji z obsevanjem se lahko med terapijo z doksorubicinom pojavi ezofagitis (občasno), ki lahko povzroči zožitev požiralnika.

Bolezni sečil

Zelo pogosti: rdeča obarvanost urina.

Pogosti: dizurija,
kemični cistitis po intravezikalni aplikaciji (s težavami s sečili, kot so iritacija sečnega mehurja, iritacija sečnice, dizurija, strangurija, polakisurija, hematurija, krči sečnega mehurja, hemoragični cistitis).

Zelo redki: akutna odpoved ledvic (posamezni primeri),
hiperurikemija in posledična nefropatija kot posledica hitrega razgrajevanja tumorja.

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: alopecija (odvisna od odmerka in v večini primerov reverzibilna),
pordelost,
fotosenzibilizacija.

Pogosti:	lokalne preobčutljivostne reakcije na obsevanem predelu (»povratna reakcija zaradi izpostavitve obsevanju«), srbenje.
Redki:	koprivnica, eksantem, hiperpigmentacija kože in nohtov, oniholiza, ekstravazacija (lahko povzroči hudo obliko celulitisa, nastanek mehurjev, tromboflebitis, limfangitis in lokalno nekrozo tkiva).
Zelo redki:	akralni eritemi, nastanek mehurjev, palmoplantarna eritrodisestezija.
Neznana:	aktinična keratoza.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana: artralgiya.

Bolezni endokrinega sistema

Zelo redki: amenoreja,
vročinski oblivi,
oligospermija,
azoospermija.

Presnovne in prehranske motnje

Zelo redki: hiperurikemija.

Infekcijske in parazitske bolezni

Občasni: sepsa/septikemija.

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Občasni: akutna limfocitna levkemija,
akutna mielogena levkemija.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z antraciklini (vključno z doksorubicinom), so opazili sekundarno levkemijo (včasih) s predlevkemično fazo ali brez nje. Sekundarna levkemija se pojavi pogosteje, če se zdravljenje daje v kombinaciji s citostatiki, ki spreminjajo DNA (npr. alkilirajoče učinkovine ali derivati platine), ali obsevanjem, če je bolnik prej prejel intenzivno terapijo s citotoksičnimi zdravili ali če se je odmerek antraciklinov povečal. Taka levkemija se lahko pojavi po eno- do sedemletni latenci.

Kirurški in medicinski posegi

Neznana: radiacijska poškodba (kože, pljuč, požiralnika, sluznice prebavil, srca), ki je že skoraj ozdravljena, se lahko po uporabi doksorubicina znova pojavi.

Žilne bolezni

Pogosti: krvavitev.
Zelo redki: trombembolizem.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: povišana telesna temperatura.
Občasni: dehidracija.
Redki: drgetanje,
omotica,
reakcije na mestu injiciranja (lokalne eritemske reakcije vzdolž vene, bolečina, flebitis, fleboskleroza).

Bolezni imunskega sistema

Redki: anafilaktične reakcije.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana pogostnost: hepatotoksičnost (ki včasih napreduje v cirozo), prehodno povišanje ravni jetrnih encimov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičen antidot za doksorubicin ni znan.

Akutna zastrupitev se lahko pokaže v 24 urah, npr. kot odpoved srca z bolečino v prsih, angina pectoris ali miokardni infarkt. V teh primerih se je treba posvetovati s kardiologom. Drugi znaki prevelikega odmerka so huda mielosupresija, ki ponavadi nastopi 10 do 14 dni po začetku terapije, in hudo vnetje sluznic. Izrazito mielosupresijo je treba zdraviti v bolnišnici. Glede na okoliščine lahko zdravljenje vključuje nadomeščanje manjkajočih komponent in terapijo z antibiotiki. Bolnika bo morda potrebno premestiti v sterilno sobo. Če se pojavijo znaki zastrupitve, je treba takoj prenehati z uporabo doksorubicina. Znaki kronične zastrupitve so predvsem zgoraj naštetih znaki kardiotoksičnosti. Če nastopi odpoved srca, se je treba posvetovati s kardiologom.

Terapija s hemodializo verjetno ne bo koristna pri zastrupitvi z doksorubicinom, ker ima doksorubicin zelo velik volumen porazdelitve, ledvice pa izločijo samo 5 % odmerka.

Ekstravazacija

Perivenska aplikacija povzroči lokalno nekrozo in tromboflebitis. Znak perivenske aplikacije je pekoč občutek v predelu injiciranja.

Če pride do ekstravazacije, je treba infundiranje ali injiciranje takoj končati; igla se za kratek čas pusti na mestu, potem pa se po kratki aspiraciji odstrani.

V primeru ekstravazacije začnite intravensko infundirati deksrazoksan najpozneje v 6 urah po ekstravazaciji (informacije o odmerjanju in druga navodila so v povzetku glavnih značilnosti deksrazoksana). Če je uporaba deksrazoksana kontraindicirana, se priporoča lokalna aplikacija 99% dimetilsulfoksida (DMSO) na predelu, dvakrat večjem od prizadetega predela (4 kapljice na 10 cm² površine kože), ki se ponavlja trikrat dnevno najmanj 14 dni. Po potrebi se odmrlo tkivo kirurško odstrani. Zaradi antagonističnega mehanizma je treba po aplikaciji DMSO predel hladiti (vazokonstrikcija in vazodilatacija), da bi ublažili bolečino.

Ne uporabljajte DMSO pri bolnikih, ki dobivajo deksrazoksan zaradi ekstravazacije, povzročene z antraciklinom.

Mnenja o drugih ukrepih, ki jih je mogoče najti v strokovni literaturi, si nasprotujejo in niso zanesljiva.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antraciklinski antibiotiki in sorodne učinkovine; oznaka ATC: L01DB01.

Doksorubicin spada v skupino antraciklinov in je citostatični antibiotik, izoliran iz kultur *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Zdaj se izdeluje semisintetično iz daunorubicina. Doksorubicin je močan tkivni iritant.

Biološko aktivnost doksorubicina pripisujejo njegovi vezavi na DNA, ki povzroči zaviranje encimskega sistema, ključnega za podvajanje in prepisovanje DNA. Zdi se, da je blokiranje celičnega cikla največje med fazo S in mitozo, vendar so opazili zaviranje tudi med drugimi fazami celičnega cikla.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenski aplikaciji poteka izločanje doksorubicina iz plazme v treh fazah, s končnim razpolovnim časom približno 30 ur. Volumen porazdelitve je približno 25 l/kg. Približno 70 % doksorubicina se veže na beljakovine v plazmi.

Zdravilo doseže največje koncentracije v pljučih, jetrih, vranici, ledvicah, srcu, tankem črevesu in kostnem mozgu. Doksorubicin ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado.

Doksorubicin se hitro presnavlja. Glavni presnovek je manj aktivni 13-dihidroderivat doksorubicinol. V 5 dneh se približno 5 % odmerka izloči z urinom, medtem ko se 40–50 % odmerka izloči z žolčem v 7 dneh. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter se doksorubicin izloča počasneje.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost in mutagenost

Študije na živalih, opisane v literaturi kažejo, da doksorubicin vpliva na plodnost, da je toksičen za zarodek in plod ter teratogen. Drugi podatki kažejo, da je doksorubicin mutagen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
klorovodikova kislina (E507)
natrijev hidroksid (E524)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Doksorubicin se ne sme mešati s heparinom, ker v tem primeru nastane oborina. Dokler niso na voljo podrobne informacije o kompatibilnosti za mešanje z drugimi pripravki, doksorubicina ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Poročali so o inkompatibilnosti z naslednjimi zdravili:
aminofilin, cefalotin, deksametazon, fluorouracil, hidrokortizon.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala:
24 mesecev

Po prvem odprtju:
Uporabite takoj po prvem odprtju.

Po redčenju:

Dokazano je, da raztopina, razredčena na koncentracijo 0,5 mg/ml z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje ali 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za infundiranje, 7 dni obdrži kemijsko in fizikalno stabilnost, primerno za uporabo, če je shranjena pri sobni temperaturi (15 °C - 25 °C) in zaščitena pred svetlobo ali pri temperaturi od 2 °C - 8 °C.

Po razredčitvi na koncentracijo 0,05 mg/ml je treba dobljeno raztopino uporabiti takoj po pripravi.

Z mikrobiološkega stališča se priporoča, da se raztopina uporabi takoj. Če se ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo, ki običajno ne sme trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C - 8 °C, razen če je bila razredčitev opravljena v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Doksorubicin Teva 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je na voljo v vialah po 5 ml (10 mg), 10 ml (20 mg), 25 ml (50 mg) ali 100 ml (200 mg), ki vsebujejo rdečo, bistro, sterilno raztopino.

Primarna ovojnjina: viala z nominalnim volumnom 5, 10, 25 ali 100 ml, brezbarvne, steklo tipa I (Ph. Eur.), z zamaškom iz klorobutilne gume, z oblogo iz inertnega fluoropolimera (PTFE) na notranji strani, z aluminijastim tesnilom in pokritih z barvnim polipropilenskim kolutom.

Količina v prodajnem paketu: škatle z eno 5, 10, 25 ali 100 ml vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Doksorubicin se lahko aplicira tudi kot intravenska infuzija, razredčen na koncentracijo od 0,05 mg/ml do 0,5 mg/ml v 0,9 % (9 mg/ml) raztopini natrijevega klorida za infundiranje ali v 5 % (50 mg/ml) raztopini glukoze za infundiranje, in z uporabo infuzijskih vrečk, ki ne vsebujejo PVC-ja.

Osebe mora biti usposobljeno za pravilno tehniko dela s citotoksičnimi zdravili. Nosečnice s tem zdravilom ne smejo delati. Osebe, ki dela s tem ali katerikoli drugim citotoksičnim zdravilom, mora uporabljati zaščitno opremo: očala, haljo ter rokavice in masko za enkratno uporabo.

Če pride doksorubicin v stik s kožo ali sluznico, prizadeti predel temeljito sperite z vodo in milom. Če zdravilo pride v stik z očmi, jih sperite z vodo ali sterilno fiziološko raztopino, potem pa se posvetujte z okulistom.

Po uporabi je treba stekleničke in material za injiciranje, tudi rokavice, uničiti v skladu s pravili, ki veljajo za citostatike.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite skladno z lokalnimi predpisi.

Razlito ali izpuščeno zdravilo inaktivirajte z 1 % raztopino natrijevega hipoklorita ali, najpreprosteje, s fosfatnim pufrom (pH > 8), dokler raztopina ni očiščena. Vse pripomočke za čiščenje je treba odstraniti, kot je navedeno zgoraj.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/00493/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 10. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 17. 05. 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 05. 2020