

1. IME ZDRAVILA

DEBDOX 2 mg/ml prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 50 mg doksorubicinijevega klorida (za rekonstitucijo s 25 ml vehikla). Po rekonstituciji je koncentracija doksorubicinijevega klorida 2 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje.
Rdeče oranžen, sterilni prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- rak dojke,
- neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje osteosarkoma,
- napredovali sarkom mehkega tkiva pri odraslih,
- drobnocelični pljučni rak,
- Hodgkinov limfom,
- visoko maligni ne-Hodgkinov limfom,
- indukcijsko in konsolidacijsko zdravljenje 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 površinskega karcinoma sečnega mehurja po transuretralni resekciji,
- ponavljajoči se karcinom ovarijskega, ovarijskega,
- Wilmsov tumor (v stadiju II pri visoko malignih različicah, vsi napredovali stadiji [III – IV]),
- napredovali nevroblastom,
- Ewingov sarkom.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo DEBDOX se sme aplicirati samo pod nadzorom ustrezno usposobljenega zdravnika, izkušenega v zdravljenju s citotoksičnimi zdravili. Bolnike je treba med zdravljenjem pozorno in pogosto nadzorovati.

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

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

Z ultrazvokom ali scintigrafijo srca je treba opraviti analizo iztisnega deleža levega prekata, da bi preverili stanje bolnikovega srca. To je potrebno pred začetkom zdravljenja in po vsakem nakopičenem odmerku okoli 100 mg/m² telesne površine (glejte poglavje 4.4).

DEBDOX 2 mg/ml prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je treba rekonstituirati s 25 ml 0,9-odstotne raztopine (9 mg/ml) natrijevega klorida za infundiranje ali z vodo za injekcije, tako da je končna koncentracija 2 mg/ml. Več informacij o rekonstituciji in redčenju je v poglavju 6.6.

Pri intravenski aplikaciji doksorubicina je potrebna velika previdnost. Priporoča se 3- do 5-minutna aplikacija z infuzijskim sistemom, skozi katerega prosto teče fiziološka raztopina ali 5-odstotna raztopina glukoze za intravensko uporabo. Ta način aplikacije zelo omeji tveganje za razvoj tromboze in za perivenozno ekstravazacijo, ki povzroči hud celulitis, nastanek mehurjev in nekrozo tkiva. Doksorubicin se sme aplicirati intravensko v obliki nekajminutnega bolusa, kratke (največ enourne) infuzije ali neprekinjene (največ 24-urne) infuzije. Neposredno intravensko injiciranje se ne priporoča zaradi tveganja za ekstravazacijo, ki se lahko zgodi kljub ustreznemu vračanju krvi ob aspiraciji z iglo.

Zdravila DEBDOX se ne sme aplicirati intramuskularno, subkutano, peroralno ali intratekalno.

Intravenska aplikacija:

Odmerek se ponavadi izračuna na podlagi telesne površine (mg/m²). Režim odmerjanja doksorubicina se lahko razlikuje med indikacijami (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 obsegajo kombinacijo kemoterapije, kirurškega posega, obsevanja in hormonskega zdravljenja).

Samostojno zdravljenje:

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

Kombinirano zdravljenje:

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

Največji kumulativni odmerek:

Največji skupni odmerek, ki se ga ne sme preseči, je 450–550 mg/m² telesne površine (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. tistih 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), ne smete preseči kumulativnega odmerka 400 mg/m² telesne površine. Pri teh bolnikih je treba tudi preverjati 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 zmanjšane delovanja jeter je treba odmerek zmanjšati skladno z naslednjo razpredelnico:

raven bilirubina v serumu	priporočeno odmerjanje
20–50 mikromol/l	½ običajnega odmerka
> 50–85 mikromol/l	¼ običajnega odmerka

Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter je uporaba doksorubicina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z okvaro ledvic:

Bolniki z ledvično insuficienco (s hitrostjo glomerulne filtracije pod 10 ml/min) smejo dobiti samo 75 % načrtovanega odmerka.

Bolniki s tveganjem za okvaro srca:

Pri bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za kardiotsičnost, je treba namesto injiciranja pretehtati možnost 24-urne neprekinjene infuzije posameznega odmerka. Tako bodo škodljivi učinki, povezani s srcem, manj pogosti, medtem ko se terapevtska učinkovitost zdravila ne bo zmanjšala. Pri teh bolnikih je treba pred vsakim ciklom zdravljenja izmeriti iztisno frakcijo.

Bolniki z omejeno zalogo kostnega mozga:

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

Bolniki s preveliko telesno maso:

Pri bolnikih s preveliko telesno maso bo morda treba uporabiti manjši začetni odmerek ali daljše premore med odmerki (glejte 4.4 »Posebna opozorila in previdnostni ukrepi«).

Starostniki:

Starejšim bolnikom bo morda treba zmanjšati odmerek.

Pediatrična populacija:

Zaradi znatnega tveganja, da doksorubicin povzroči toksičnost za srce pri otrocih, je treba upoštevati največje kumulativne odmerke, odvisne od bolnikove starosti. Ponavadi je pri otrocih (mlajših od 12 let) največji kumulativni odmerek 300 mg/m², pri mladostnikih (starejših od 12 let) pa 450 mg/m² telesne površine. Največji kumulativni 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 so bolj dovzetni za kardiotsične učinke, zlasti zapoznele. 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 liposomskega doksorubicina se razlikuje od odmerjanja (običajnega) doksorubicina. Teh dveh formulacij se ne sme medsebojno zamenjevati.

Intravezikalna uporaba:

Doksorubicinijev klorid se lahko za zdravljenje površinskega raka sečnega mehurja in za preprečevanje ponovitve po transuretralni resekciji (TUR) aplicira 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 preprečili neželeno razredčitev s sečem, se bolniku naroči, naj 12 ur pred instilacijo ničesar ne popije (s tem bi se morala tvorba seča zmanjšati na približno 50 ml/h). Instilacija se lahko ponavlja z enotedenskimi ali enomesečnimi razmaki, odvisno od tega, ali je zdravljenje terapevtsko ali profilaktično.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali druge antracikline ali antracenedione. *Kontraindikacije za intravensko uporabo:*

- izrazita in trajna mielosupresija in/ali hud stomatitis kot posledica preteklega zdravljenja s citotoksičnimi učinkovinami in/ali obsevanjem (vključno z bolniki, ki imajo dejavnike tveganja za krvavitve),
- akutna sistemska okužba,
- huda okvara delovanja ledvic,
- huda aritmija, zmanjšano delovanje srca, akutni miokardni infarkt, miokardni infarkt v anamnezi, akutna vnetna bolezen srca,
- preteklo zdravljenje z največjimi kumulativnimi odmerki antraciklinov,
- dojenje.

Kontraindikacije za intravezikalno uporabo:

- invazivni tumorji, ki so prodrli v sečni mehur (v stadiju, višjem od T₁),
- okužbe sečil,
- vnetje sečnega mehurja,
- težave s katetrizacijo,
- hematurija,
- dojenje.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošna opozorila

Doksorubicin se sme aplicirati samo pod nadzorom ustrezno usposobljenega zdravnika, izkušenega v zdravljenju s citotoksičnimi zdravili. Bolnike je treba med zdravljenjem pozorno in pogosto nadzorovati.

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

- radiografija pljuč in prsnega koša ter EKG;
- redno preverjanje delovanja srca (merjenje iztisnega deleža levega prekata, npr. z EKG-jem, ehokardiografijo in slikanjem MUGA);
- dnevno pregledovanje ustne votline in žrela zaradi morebitnih sprememb sluznice;
- krvne preiskave: hematokrit, trombociti, diferencialna bela krvna slika, SGPT, SGOT, LDH, bilirubin, sečna kislina.

Doksorubicina se ne sme aplicirati intramuskularno, subkutano, peroralno ali intratekalno.

Bolnike je treba obvestiti, da je po aplikaciji zdravila seč lahko rdečkaste barve. Navzea, bruhanje in mukozitis so pogosto zelo hudi in jih je treba ustrezno zdraviti.

Kardiotoksičnost:

Kadar se preseže največji skupni kumulativni odmerek (pri odraslih je to 550 mg/m² telesne površine, v primeru predhodnega zdravljenja z obsevanjem prsnega koša ali med sočasnim zdravljenjem z alkilirajočimi citostatiki pa 400 mg/m² telesne površine), se pojavnost kardiomiopatije kot posledice uporabe antraciklinov hitro veča, celo pri bolnikih, ki nimajo že obstoječih 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 telesne površine približno 5-odstotno tveganje za razvoj hudega srčnega popuščanja.

Kumulativni odmerek je treba upoštevati, kadar se zdravilo uporablja pri otrocih, ki na splošno prenesejo manjše skupne odmerke in pri katerih so dodatno zdravljenje z obsevanjem, mladost na začetku

zdravljenja in agresivna sočasna zdravljenja vzrok za posebej veliko tveganje za razvoj zapoznele, smrtno nevarne kardiotoksičnosti z disfunkcijo prekatov, srčnim popuščanjem in/ali aritmijo. Na splošno so dekllice, 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, srčno popuščanje), in pri kronološki povezavi s hipertermičnim zdravljenjem.

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

Mielosupresija:

Pri bolnikih s hudo mielosupresijo se doksorubicina ne sme uporabljati; v tem primeru je treba zmanjšati odmerke ali odložiti aplikacijo.

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

Bolezni prebavil:

Priporoča se antiemetična profilaksa.

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

Preverjanje krvne slike:

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 povzroči superinfekcije in krvavitve. 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. Z zdravljenjem se ne sme začeti oziroma nadaljevati, če je število večjedrnih granulocitov manjše od $2000/\text{mm}^3$. Pri zdravljenju akutne levkemije se lahko ta vrednost prilagodi na nižjo, odvisno od okoliščin. Potrebne so tudi redne preiskave krvi, ker po zdravljenju s protitumorskimi zdravili obstaja tveganje za razvoj sekundarne levkemije. Remisijo akutne levkemije je mogoče doseči, če se jo diagnosticira v zgodnjem stadiju in zdravi z ustreznimi kemoterapevtskimi režimi.

Preverjanje delovanja srca:

Znano je, da zdravljenje z antraciklini lahko povzroči kardiomiopatijo, odvisno od kumulativnega odmerka. Zato se kumulativnega odmerka $450\text{--}550\text{ mg/m}^2$ telesne površine ne sme preseči. Pri odmerkih, večjih od tega, se znatno poveča tveganje za odpoved srca. Kardiotoksičnost, ki jo povzroča doksorubicin, ponavadi nastopi med zdravljenjem ali v dveh mesecih po končanem zdravljenju, vendar so poročali tudi o zapoznelih zapletih (ki so se pojavili mesece in leta po zdravljenju). Zato je treba pred zdravljenjem oceniti delovanje srca in ga pozorno spremljati tudi skozi celotno obdobje zdravljenja. Pred vsakim ciklom zdravljenja in po njem se priporoča 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 odložitev zdravljenja z doksorubicinom. Za kardiotoksičnost, ki je posledica zdravljenja z antraciklini, sta bolj značilna zmanjšanje amplitude vala QRS in podaljšanje sistoličnega intervala. Najzanesljivejši znak, ki napoveduje kardiomiopatijo, je zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata, ki se ugotovi z ultrazvočno preiskavo ali scintigrafijo srca. Merjenje iztisnega deleža levega prekata je treba opraviti pred zdravljenjem ter ga ponoviti po vsakem nakopičenem odmerku okoli 100 mg/m^2 telesne površine in če se pojavijo klinični znaki srčnega popuščanja. Praviloma je znak okvarjenega delovanja srca absolutno zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata za vsaj 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 kardiotoksičnost je

lahko večje pri bolnikih, ki so se v preteklosti zdravili z obsevanjem mediastinalnega prostora 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, ki imajo bolezn srca v anamnezi. V skupni odmerek doksorubicina, ki ga je dobil posamezen bolnik, je treba všteti morebitna pretekla ali sočasna zdravljenja z drugimi potencialno kardiotsičnimi učinkovinami, npr. zdravljenje z velikimi intravenskimi odmerki ciklofosfamida, obsevanje mediastinalnega prostora ali uporabo podobnih antraciklinov, kot je daunorubicin.

Poročali so o akutnih hudih aritmijah, ki so se pojavile med aplikacijo doksorubicina ali v nekaj urah po njej.

Simptomi bolezn 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 znakov kardiotsičnih učinkov. Poročali so o primerih kongestivnega srčnega popuščanja in pljučnega edema. Ženske, ki so se v preteklosti zdravile z doksorubicinom in ki zanosijo, je treba spremljati zaradi morebitnega pojava kardiotsičnih učinkov. Glejte tudi poglavje 4.8.

Preverjanje delovanja jeter:

Doksorubicin se večinoma izloča skozi hepatobiliarni sistem. Če ima bolnik okvaro jeter ali ovirano sekrecijo žolča, se lahko izločanje zdravila podaljša, posledica pa je splošna toksičnost. Pred zdravljenjem in med njim se priporoča preverjanje delovanja jeter z običajnimi preiskavami, kot so AST, ALT, alkalna fosfataza (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 pričakovano koristjo in tveganjem. Pri bolnikih, ki so se prej zdravili z obsevanjem mediastinalnega predela, so poročali o hudi jetrni toksičnosti, včasih s smrtnim izidom.

Sekundarna 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 zdravilo uporablja v kombinaciji s citostatiki, ki spreminjajo DNK (npr. alkilirajoče učinkovine ali derivati platine), ali obsevanjem, če se je bolnik prej intenzivno zdravil s citotoksičnimi zdravili ali če se je odmerek antraciklinov povečal.

V teh primerih je lahko latentna doba kratka, od enega do treh let.

Preverjanje ravni sečne kisline v serumu:

Med zdravljenjem se lahko raven sečne kisline v serumu poviša. Če nastopi hiperurikemija, je treba uvesti zdravila, ki zmanjšujejo količino sečne kisline.

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

Bolnikom s hudo okvarjenim delovanjem ledvic bo verjetno treba zmanjšati odmerke (glejte poglavje 4.2.).

Intravezikalna uporaba:

Intravezikalna aplikacija doksorubicina lahko povzroči simptome kemičnega cistitisa (dizurija, pogosto uriniranje, nokturija, strangurija, hematurija, nekroza stene sečnega mehurja).

V primeru težav z uporabo katetra (tj. obstrukcija sečnice zaradi invazije tumorja sečnega mehurja) je potrebna posebna previdnost.

Intravezikalna uporaba je kontraindicirana pri tumorjih, ki so prodrli v sečni mehur (v stadiju, višjem od T₁).

Zdravila se ne sme uporabiti intravezikalno pri bolnikih z invazivnimi tumorji, ki so prodrli skozi steno sečnega mehurja, z okužbami sečil ali vnetjem sečnega mehurja.

Obsevanje:

Pri bolnikih, ki so se prej zdravili z obsevanjem, ki se sočasno zdravijo z obsevanjem ali pri katerih je predviden ta način zdravljenja, je nujna posebna previdnost. Pri bolnikih, ki uporabljajo doksorubicin, je tveganje za lokalne reakcije na obsevanem predelu (zapoznele reakcije zaradi izpostavitve obsevanju) še posebej veliko. V povezavi s tem so poročali o hudi, včasih smrtni, hepatotoksičnosti (poškodba jeter). Predhodno obsevanje mediastinuma poveča kardiotoksičnost doksorubicina. V tem primeru je še posebej pomembno, da ne presežete kumulativnega odmerka 400 mg/m² telesne površine.

Kombinacija z drugimi kemoterapijami za zdravljenje raka:

Doksorubicinijev klorid utegne povečati toksične učinke drugih vrst kemoterapije za zdravljenje raka (glejte poglavje 4.5). Doksorubicin poveča toksične učinke obsevanja na srčno mišico, sluznice, kožo in jetra.

Kancerogeneza, mutageneza in zmanjšanje plodnosti:

V poskusih *in vitro* in *in vivo* je bil doksorubicin genotoksičen in mutagen.

Pri ženskah lahko doksorubicin povzroči neplodnost v obdobju zdravljenja. Lahko je tudi vzrok za amenorejo. Po koncu zdravljenja se ovulacija in menstruacija vrmeta, vendar pa lahko predčasno nastopi menopavza.

Doksorubicin je mutagen in lahko povzroči okvare kromosomov v človeških spermijih. Oligospermija ali azospermija sta lahko trajni; vendar so poročali, da se je pri nekaterih bolnikih število spermijev povrnilo na normalno raven. To se lahko zgodi šele več let po končanem zdravljenju. Moški, ki se zdravijo z doksorubicinom, morajo uporabljati učinkovite kontracepcijske metode. Moškim, ki se zdravijo z doksorubicinom, je treba svetovati, naj ne zaplodijo otroka med zdravljenjem in še do 6 mesecev po njem ter da se pred zdravljenjem pozanimajo o možnostih kriokonzervacije (ali kriopreservacije) sperme. Obstaja namreč možnost, da bo zdravljenje z doksorubicinom povzročilo nepopravljivo neplodnost. Ženske ne smejo zanositi v obdobju zdravljenja in še do 6 mesecev po njem.

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 nelagodje. Bolnika je treba skrbno nadzorovati nekaj tednov. Morda bo potreben kirurški poseg.

Cepiva:

Cepljenje ni priporočljivo (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.

Drugo:

Pri bolnikih s preveliko telesno maso (tj. več kot 130 % idealne telesne mase) je sistemski očistek doksorubicina zmanjšan (glejte poglavje 4.2 »Odmerjanje in način uporabe«).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi pretekle ali sočasne uporabe drugih antraciklinov, drugih zdravil, ki lahko škodujejo srcu (npr. 5-fluorouracila, ciklofosfamida ali paklitaksela), ali zdravil, ki vplivajo na delovanje srca (npr. antagonist kalcija), se poveča kardiotoksičnost doksorubicina. Kadar se doksorubicin uporablja sočasno z naštetimi učinkovinami, je treba pozorno spremljati delovanje srca.

Uporaba trastuzumaba v kombinaciji z antraciklini (na primer doksorubicinom) je povezana z velikim tveganjem za kardiotoksične učinke.

Če je to mogoče, se izogibajte zdravljenju z antraciklini še 24 tednov po koncu zdravljenja s trastuzumabom. Če uporabljate antracikline, je treba pozorno spremljati delovanje bolnikovega srca. Sočasna uporaba antraciklinov in trastuzumaba mora biti omejena na dobro nadzorovana klinična

preskušanja, ki vključujejo spremljanje delovanja srca. Tveganje za kardiotsičnost med zdravljenjem s trastuzumabom obstaja tudi pri bolnikih, ki so se zdravili z antraciklini v preteklosti, 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, protiretrovirusna zdravila), je lahko vzrok za hude hematopoetske motnje. Morda bo treba spremeniti odmerke doksorubicina. Pri kombiniranju z drugimi citostatiki (npr. citarabinom, cisplatinom in ciklofosfamidom) se lahko toksični učinki zdravljenja z doksorubicinom povečajo.

Druga zdravila, ki so toksična za jetra (npr. 6-merkaptopurin), lahko povečajo toksične učinke doksorubicina na jetra.

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-odstotno 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; zapoznele reakcije zaradi izpostavitve obsevanju, ki jih povzroča, so lahko smrtno nevarne. Predhodno, sočasno ali poznejše zdravljenje z obsevanjem utegne povečati toksične učinke doksorubicina na jetra ali srce. To velja tudi za sočasno zdravljenje z zdravili, ki škodljivo vplivajo na srce ali jetra. Če zdravljenje z doksorubicinom sledi zdravljenju s ciklofosfamidom, lahko to poleg povečanja kardiotsičnosti tudi poslabša hemoragični cistitis.

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

Zdravljenje z doksorubicinom lahko privede do povišane ravni sečne kisline v serumu, zato bo morda treba 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 ali 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 zdravil. Več informacij je v poglavju 6.2.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost:

Pri ženskah lahko doksorubicin povzroči neplodnost v obdobju zdravljenja.

Doksorubicin lahko povzroči trajno neplodnost, zato je potrebno moškim svetovati, da se pred zdravljenjem pozanimajo o možnostih kriokonzervacije (ali kriopreservacije) sperme.

Nosečnost:

Doksorubicina se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Na splošno se smejo citostatiki uporabljati med nosečnostjo samo ob natančni indikaciji in po pretehtanju razmerja med koristjo zdravljenja 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 (glejte poglavje 4.4).

Dojenje:

Doksorubicin se 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 s stroji

Študij o učinkih na sposobnost vožnje in uporabe strojev niso opravili. 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 teh učinkov so dovolj hudi, da je potrebno pozorno spremljanje bolnika. Hitrost aplikacije in odmerek vplivata na pogostost in vrsto neželenih učinkov. Supresija kostnega mozga je akutni neželeni učinek, ki omejuje odmerek, vendar je večinoma prehodna. Klinične posledice doksorubicinove toksičnosti za kostni mozeg oziroma hematološke toksičnosti so lahko povišana telesna temperatura, okužbe, sepsa/septikemija, septični šok, krvavitve, hipoksija tkiva ali smrt. Navzea in bruhanje ter alopecija se pojavijo pri skoraj vseh bolnikih.

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

Intravezikalna aplikacija doksorubicina lahko včasih povzroči hemoragični cistitis, zaradi česar se lahko zmanjša kapaciteta 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 pogostosti (vsi dogodki, o katerih so poročali). Po pogostosti so neželeni učinki opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni			sepsa, septikemija			
Benigne in maligne novotvorbe			akutna limfocitna levkemija, akutna			

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
			mielogen a levkemija			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	mielosupresija, vključno z levkopenijo, nevtropenijo, trombocitopenijo in anemijo*					
Bolezni imunskega sistema				anafilaktične reakcije		
Bolezni endokrinega sistema					amenoreja, vročinski oblivi, oligospermija, azoospermija	
Presnovne in prehranske motnje					hiperurikemija	
Očesne bolezni						konjunktivitis/ keratitis, povečano solzenje
Srčne bolezni	kardiotoksičnost**	smrtno nevarna kongestivna (dilatacijska) kardiomiopatija (po kumulativnem odmerku 550 mg/m ²), sinusna tahikardija, ventrikularna tahikardija, tahiaritmija, supraventrikularne in ventrikularne ekstrasistole, bradikardija, aritmija, asimptomatsko zmanjšanje			nespecifične spremembe EKG-ja (spremembe ST, nizka napetost, dolgi intervali Q-T); posamezni primeri smrtno nevarnih aritmij, akutno popuščanje levega prekata, perikarditis, sindrom perikarditis-miokarditis s smrtnim izidom; atrioventrikularni blok, kračni blok.	

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
		iztisnega deleža levega prekata				
Žilne bolezni		krvavitev			trombembolizem	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora						bronhospazem
Bolezni prebavil	prebavne motnje***, diareja, navzeja in bruhanje, mukozitis, stomatitis, ezofagitis	anoreksija	krvavitev v prebavilih, bolečine v trebuhu, nekroza debelega črevesa z obilno krvavitvijo in hudimi okužbami		erozije/razjede na želodcu, razjede na sluznicah (usta, žrelo, požiralnik, prebavila), hiperpigmentacija ustne sluznice	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov						jetrna toksičnost (ki včasih napreduje v cirozo), prehodno povišanje ravni jetrnih encimov
Bolezni kože in podkožja	alopecija (odvisna od odmerka in v večini primerov reverzibilna), pordelost, fotosenzibilizacija	lokalne preobčutljive reakcije na obsevanem predelu (»zapoznena reakcija zaradi izpostavitve obsevanju«), srbenje		urtikarija, eksantem, hiperpigmentacija kože in nohtov, oniholiza, ekstraplavazija (lahko povzroči hud celulitis, nastanek mehurjev, tromboflebitis,	akralni eritemi, nastanek mehurjev, palmoplantarna eritrodisesteziya	aktinična keratoza

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
				limfangitis in lokalno nekrozo tkiva)		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva						artralgija
Bolezni sečil	rdeča obarvanost seča	dizurija, kemični cistitis po intravezikalni aplikaciji (s simptomi, kot so iritacija sečnega mehurja, iritacija sečnice, dizurija, strangurija, polakisurija, hematurija, krči sečnega mehurja, hemoragični cistitis)			akutna odpoved ledvic (posamezni primeri), hiperurikemija in posledična nefropatija zaradi hitrega razgrajevanja tumorja.	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	vročina		dehidracija	drgetanje, omotica, reakcije na mestu injiciranja (lokalne eritemske reakcije vzdolž vene, bolečina, flebitis, fleboskleroz a)		
Kirurški in medicinski posegi						radiacijska poškodba (kože, pljuč, požiralnika,

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
						sluznice prebavil ali srca), ki je že skoraj ozdravljena, se lahko po uporabi doksorubicina znova pojavi

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

** Doksorubicin je kardiotoksičen. Tveganje, da se pokažejo kardiotoksični neželeni učinki, je večje med obsevanjem mediastinalnega predela in po njem, po predhodnem zdravljenju z učinkovinami, ki so potencialno kardiotoksične (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 učinki

Akutni neželeni učinki se večinoma pojavijo v prvih 24 do 48 urah po začetku zdravljenja in niso odvisni od odmerka. Značilni simptomi so začasna aritmija (pogosto), zlasti sinusna tahikardija (pogosto), ter supraventrikularne in ventrikularne ekstrasistole. Razkrivajo 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 sindroma perikarditis-miokarditis s smrtnim izidom.

Zapozneli učinki

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

*** 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).

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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana
 Faks: + 386 (0)1 434 76 46
 e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičen antidot za doksorubicin ni znan.

Akutna zastrupitev se lahko pokaže v 24 urah, npr. kot srčno popuščanje z bolečino v prsnem košu, 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 zdravljenja, in hudo vnetje sluznic. Izrazito mielosupresijo je treba zdraviti v bolnišnici. Odvisno od okoliščin lahko zdravljenje vključuje nadomeščanje manjkajočih komponent in uporabo antibiotikov. Bolnika bo morda treba 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 srčno popuščanje, se je treba posvetovati s kardiologom. Zdravljenje s hemodializo pri zastrupitvi z doksorubicinom verjetno ne bo koristilo, ker ima doksorubicin zelo velik volumen porazdelitve in ker se skozi ledvice izloči samo 5 % odmerka.

Ekstravazacija

Perivenozna aplikacija povzroči lokalno nekrozo in tromboflebitis. Znak perivenozne aplikacije je pekoč občutek v predelu injiciranja.

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

Najpozneje v 6 urah po ekstravazaciji začnite intravensko infundirati deksrazoksan (za informacije o odmerjanju in druga navodila glejte povzetek glavnih značilnosti deksrazoksana). Če je uporaba deksrazoksana kontraindicirana, se priporoča lokalna aplikacija 99-odstotnega dimetilsulfoksida na predelu, dvakrat večjem od prizadetega predela (4 kapljice na 10 cm² kožne površine), kar ponavljate trikrat dnevno najmanj 14 dni. Po potrebi se odmrlo tkivo kirurško odstrani. Zaradi antagonističnega mehanizma je treba po aplikaciji dimetilsulfoksida predel hladiti (vazokonstrikcija in vazodilatacija), da bi ublažili bolečino.

Dimetilsulfoksida ne uporabljajte pri bolnikih, ki se zdravijo z deksrazoksanom zaradi ekstravazacije, povzročene z antraciklinom.

Mnenja o drugih ukrepih, ki so na voljo v strokovni literaturi, si nasprotujejo in niso zanesljiva.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antraciklinski antibiotiki in sorodne učinkovine; oznaka ATC: L01D B01.

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

Biolško aktivnost doksorubicina pripisujejo njegovi vezavi na DNK, ki povzroči zaviranje encimskega sistema, ključnega za podvajanje in prepisovanje DNK. 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. Skozi krvno-možgansko pregrado ne prehaja.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Doksorubicin se ne sme mešati s heparinom, ker v tem primeru nastane oborina. Zdravilo se ne sme 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
3 leta

Rekonstituirano zdravilo
Rekonstituirano zdravilo je treba razredčiti takoj po rekonstituciji.

Zdravilo, razredčeno z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida
Dokazali so, da ostane raztopina, razredčena na koncentracijo 0,05 mg/ml in 0,5 mg/ml, kemijsko in fizikalno stabilna 24 ur, če je shranjena pri sobni temperaturi (15–25 °C). Raztopina za infundiranje, pripravljena z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida, ne sme biti shranjena pri temperaturi 2–8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba raztopino za infundiranje porabiti takoj.

Zdravilo, razredčeno s 5-odstotno raztopino glukoze
Dokazali so, da ostane raztopina, razredčena na koncentracijo 0,05 mg/ml in 0,5 mg/ml, kemijsko in fizikalno stabilna 72 ur, če je shranjena pri sobni temperaturi (15–25 °C).

Z mikrobiološkega vidika je treba raztopino za infundiranje porabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo, kar ponavadi ne sme trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je bila razredčitev opravljena v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje ni posebnih navodil.
Pogoji za shranjevanje rekonstituiranega oziroma razredčenega zdravila so opisani v poglavju 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

DEBDOX prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je na voljo kot rdeče oranžen, sterilen, liofiliziran prašek v injekcijskih vialah.

Viale so iz brezbarvnega stekla tipa I, z zamaškom iz bromobutilne gume, zaprte z aluminijsko zaporko z barvnim polipropilenskim pokrovčkom.

Zdravilo DEBDOX je na voljo v kartonskih škatlah, ki vsebujejo po eno vialo s 50 mg doksorubicinijevega klorida.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

DEBDOX 2 mg/ml prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je treba rekonstituirati s 25 ml 0,9-odstotne raztopine (9 mg/ml) natrijevega klorida za infundiranje ali z vodo za injekcije, tako da je končna koncentracija 2 mg/ml.

Po rekonstituciji se lahko doksorubicin z uporabo infuzijskih vrečk, ki ne vsebujejo PVC-ja, aplicira kot intravenska infuzija, razredčen na koncentracijo od 0,05 mg/ml do 0,5 mg/ml z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje ali s 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze za infundiranje.

Osebjem mora biti usposobljeno za pravilno tehniko dela s citotoksičnimi zdravili. Nosečnice s tem zdravilom ne smejo delati. Osebjem, 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 vialo in pripomočke za injiciranje, tudi rokavice, uničiti v skladu s postopki, ki veljajo za citostatike.

Viala je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite skladno z lokalnimi predpisi.

Zdravilo, ki se je polilo ali je puščalo iz vsebnika, inaktivirajte z 1-odstotno raztopino natrijevega hipoklorita ali najpreprosteje, s fosfatnim pufrom (pH > 8), dokler raztopina ni brezbarvna. Vse pripomočke za čiščenje je treba odstraniti, kot je navedeno zgoraj.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/12/00448/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12.03.2012

Datum zadnjega podaljšanja: 14.02.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05.07.2016