

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Xorucin 10 mg prašek za raztopino za injiciranje

Xorucin 50 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 10 mg doksorubicinijevega klorida.

Ena viala vsebuje 50 mg doksorubicinijevega klorida.

En ml raztopine po rekonstituciji vsebuje 2 mg doksorubicinijevega klorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 10 mg viala vsebuje 1 mg metilparahidroksibenzoata.

Ena 50 mg viala vsebuje 5 mg metilparahidroksibenzoata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje

rdeč kompakten agregat ali delci poroznega videza

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xorucin je indicirano za zdravljenje:

- drobnoceličnega pljučnega raka
- raka dojke
- napredovalega raka jajčnika
- intravezikalno profilakso za preprečitev razsoja površinskega karcinoma sečnega mehurja po transuretralni resekciji (TUR) takšnega raka pri bolnikih z velikim tveganjem za ponovitev
- sistemsko zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega karcinoma sečnega mehurja
- neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje osteosarkoma
- napredovalega sarkoma mehkih tkiv pri odraslih
- Ewingovega sarkoma
- Hodgkinovega limfoma
- visokomalignega ne-Hodgkinovega limfoma
- indukcijo in konsolidacijsko zdravljenje akutne limfatične levkemije
- akutne mieloblastne levkemije
- napredovalega multiplega mieloma
- napredovalega karcinoma endometrija ali njegove ponovitve
- Wilmsovega tumorja (v stadiju II pri zelo malignih oblikah ter v vseh napredovalih stadijih [III–IV])
- napredovalega papilarnega/folikularnega raka ščitnice
- anaplastičnega raka ščitnice

- napredovalega nevroblastoma
- napredovalega karcinoma želodca

Doksorubicin se pogosto uporablja v kombiniranih shemah kemoterapije z drugimi citostatiki.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje z doksorubicinom mora začeti zdravnik, ki ima veliko izkušenj s citostatičnim zdravljenjem, oz. se ga sme začeti šele po posvetu s takšnim zdravnikom. Bolnike je treba med zdravljenjem pozorno in pogosto spremljati (glejte poglavje 4.4).

Zaradi tveganja kardiomiopatije, ki je pogosto smrtna, je treba pred vsako aplikacijo pretehtati tveganja in koristi za posameznega bolnika.

Zdravilo Xorucin se daje po sistemu prosto tekoče intravenske infuzije, ki ne sme trajati manj kot 3 do 5 minut. Ta postopek zmanjša tveganje tromboflebitisa ali perivenske ekstrapazacije, ki lahko povzroči hudo flegmono, vezikacijo in nekrozo tkiva (za priporočene raztopine za redčenje glejte poglavje 6.6). Hitrost dajanja je odvisna od velikosti vene in od odmerka. Injiciranje z neposrednim potiskom ni priporočljivo, ker obstaja tveganje ekstrapazacije. Ta se lahko pojavi celo v primeru, da po aspiraciji z iglo ustrezno priteče kri (glejte poglavje 4.4).

Intravenska uporaba

Odmerek doksorubicinijevega klorida je odvisen od režima odmerjanja, bolnikovega splošnega stanja in njegovega predhodnega zdravljenja.

Obstaja več shem odmerjanja:

Priporočeni odmerek je 60-75 mg/m² telesne površine intravensko v enem odmerku ali v deljenih odmerkih 2 do 3 dni zapored, uporabljen v presledku 21 dni. Bolniki z depresijo kostnega mozga morajo dobiti manjši odmerek.

Če je doksorubicinijev klorid uporabljen v kombinaciji z drugimi citostatiki, je treba odmerek zmanjšati na 30-60 mg/m² v ciklusih vsake 3 tedne.

Za bolnike, ki ne morejo dobiti celotnega odmerka (npr. zaradi imunosupresije ali starosti), je alternativni odmerek 15-20 mg/m² telesne površine na teden.

Za preprečitev kardiomiopatije je priporočljivo, da kumulativni celotni odmerek doksorubicinijevega klorida (vključno s sorodnimi zdravili, kakršno je daunorubicin) v vsem življenju ne preseže 450-550 mg/m² telesne površine. Pri bolnikih s sočasno boleznijo srca, ki prejmejo obsevanje mediastinuma in/ali srca, so bili predhodno zdravljeni z alkilirajočimi zdravili ali hkrati dobivajo potencialno kardiotoksična zdravila, ter pri bolnikih z velikim tveganjem (z arterijsko hipertenzijo > 5 let, s predhodno koronarno, valvularno ali miokardno okvaro srca, starostjo več kot 70 let), največji skupni odmerek ne sme preseči 400 mg/m² telesne površine, treba pa je tudi spremljati delovanje srca (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter je treba odmerek zmanjšati v skladu z naslednjo preglednico:

Bilirubin v serumu	Priporočeni odmerek
20-50 mikromolov/l	½ normalnega odmerka

>50 mikromolov/l

 $\frac{1}{4}$ normalnega odmerka

Doksorubicin je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Bolniki z ledvično insuficienco in hitrostjo glomerularne filtracije manj kot 10 ml/min morajo dobiti 75 % izračunanega odmerka.

Pediatrična populacija

Odmerjanje pri otrocih

Otrokom je treba odmerek zmanjšati, ker pri njih obstaja večje tveganje za kardiotsične učinke, zlasti pozne toksičnosti. Predvideti je treba mielotoksične učinke z največjo izrazitostjo od 10 do 14 dni po začetku zdravljenja. Največji kumulativni odmerek pri otrocih je 400 mg/m².

Bolniki s prekomerno telesno maso

Bolniki s prekomerno telesno maso morda potrebujejo manjši začetni odmerek ali daljši interval odmerjanja (glejte poglavje 4.4).

Intravezikalna uporaba

Doksorubicinijev klorid je mogoče uporabiti z intravezikalno instilacijo za zdravljenje površinskega raka sečnega mehurja in za preprečitev ponovitve po transuretralni resekciji (TUR). Priporočeni odmerek za intravezikalno zdravljenje površinskega raka sečnega mehurja je od 30 do 50 mg v 25 do 50 ml fiziološke raztopine, uporabljen z instilacijo. Optimalna koncentracija je približno 1 mg/ml. Raztopina mora ostati v sečnem mehurju od 1 do 2 uri. Med tem časom je treba bolnika vsakih 15 minut obrniti za 90°. Da bi preprečili neželjeno razredčenje z urinom, je treba bolniku naročiti, naj v obdobju 12 ur pred instilacijo ne pije ničesar (to bi moralo zmanjšati nastajanje urina na približno 50 ml/h). Instilacijo je mogoče ponavljati v presledkih od 1 tedna do 1 meseca, odvisno od tega, ali je zdravljenje terapevtsko ali profilaktično.

4.3 Kontraindikacije

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

Preobčutljivost na antracenedione ali druge antracikline.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Kontraindikacije za intravensko uporabo:

- izrazita dolgotrajna mielosupresija in/ali hud stomatitis, induciran s predhodnim citotoksičnim zdravljenjem in/ali obsevanjem
- predhodno zdravljenje z največjim dovoljenim skupnim odmerkom doksorubicinijevega klorida in/ali drugih antraciklinov (npr. daunorubicin, epirubicin, idarubicin) in antracenedionov (glejte poglavje 4.4).
- splošna okužba
- hudo okvarjeno delovanje jeter
- hude motnje srčnega ritma, srčno popuščanje, predhodni srčni infarkt, akutna vnetna bolezen srca
- večja nagnjenost h krvavitvam.

Kontraindikacije za intravezikalno uporabo:

- invazivni tumorji, ki so prodrli v steno sečnega mehurja (več kot T1)
- vnetje sečnega mehurja
- hematurija
- težave z vstavljanjem sečnega katetera (npr. pri velikih intravezikalnih tumorjih)
- vnetje sečil.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Injekcijo doksorubicina je dovoljeno uporabiti samo pod nadzorom usposobljenega zdravnika, izkušenega na področju i.v. ali intravezikalnega dajanja citostatičnih zdravil.

Doksorubicinijev klorid lahko okrepi toksičnost drugih zdravljenj proti raku. Bolnike je treba skrbno spremljati glede možnih kliničnih zapletov, zlasti starejše bolnike, bolnike s srčnimi boleznimi v anamnezi ali s supresijo kostnega mozga ali bolnike, predhodno zdravljene z antraciklini ali obsevanjem mediastinuma.

Pri začetnem zdravljenju z doksorubicinom je treba bolnika skrbno opazovati in opravljati obsežne laboratorijske preiskave. Zato se priporoča, da bolnike vsaj v prvi fazi zdravljenja hospitalizirate.

Doksirubicin lahko povzroči neplodnost v času dajanja zdravila.

Doksorubicin je mutagen, genotoksičen in teratogen.

Pred začetkom zdravljenja z doksorubicinom si morajo bolniki opomoči po akutnih toksičnih učinkih predhodnega citotoksičnega zdravljenja (npr. stomatitisu, nevtropeniji, trombocitopeniji in generaliziranih okužbah).

Pred ali med zdravljenjem z doksorubicinom je priporočljivo izvajati naslednje kontrolne preiskave (kako pogosto jih je treba izvajati, je odvisno od bolnikovega splošnega stanja, odmerka in sočasne uporabe zdravil):

- radiografija pljuč, prsnega koša in EKG
- redno spremljanje delovanja srca (iztisni delež levega prekata, npr. z EKG, ultrazvočnim pregledom srca, slikanjem MUGA)
- vsakodnevni pregled ustne votline in žrela, da bi odkrili spremembe na sluznici
- preiskave krvi: hematokrit, trombociti, diferencialna bela krvna slika, SGPT, SGOT, LDH, bilirubin, sečna kislina.

Kontrola zdravljenja

Pred začetkom zdravljenja je priporočljivo opraviti konvencionalno testiranje delovanja jeter, npr. določitev AST, ALT, ALP in bilirubina, in oceno delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Kontrola funkcije levega prekata.

Za optimizacijo bolnikovega kardialnega stanja je treba z ultrazvokom ali scintigrafijo srca oceniti iztisni delež levega prekata (LVEF). Takšno preiskavo je treba narediti pred začetkom zdravljenja in po vsakem akumuliranem odmerku približno 100 mg/m² (glejte poglavje 4.4).

Delovanje srca

Zdravljenje z antraciklini spremlja tveganje kardiotoksičnih dogodkov, ki se lahko pojavijo zgodaj (tj. so akutni) ali pozno (tj. so zapozneli).

Zgodnji (tj. akutni) dogodki: Zgodnja kardiotoksičnost doksorubicina obsega predvsem sinusno tahikardijo in/ali nepravilnosti na EKG, npr. nespecifične spremembe segmenta ST-T. Poročali so tudi o tahiaritmiji, vključno z ventrikularnimi ekstrasistolami in ventrikularno tahikardijo, bradikardijo ter atrioventrikularnim in kračnim blokom. Ti simptomi so na splošno znaki akutne, prehodne toksičnosti. Ti simptomi običajno ne nakazujejo posledičnega razvoja zakasnjene kardiotoksičnosti in na splošno niso vzrok za prekinitev zdravljenja z doksorubicinom. Sploščenje in razširjenje kompleksa QRS prek normalnih meja je lahko znak kardiomiopatije zaradi doksorubicinijevega klorida. Pri bolnikih, ki imajo izhodiščno normalen iztisni delež

levega prekata (= 50 %), zmanjšanje absolutne vrednosti tega deleža za 10 % ali zmanjšanje pod 50 % praviloma pomeni disfunkcijo srca; v takšnih okoliščinah je treba zdravljenje z doksorubicinijevim kloridom natančno pretehtati.

Pozni (tj. zapozneli) dogodki: Zapoznena kardiotsičnost se po navadi pojavi pozno med zdravljenjem z doksorubicinom ali v 2 do 3 mesecih po koncu takšnega zdravljenja, poročali pa so tudi o še poznejših dogodkih, več mesecev do let po dokončanem zdravljenju. Zapoznena kardiomiopatija se kaže z zmanjšanjem iztisnega deleža levega prekata (LVEF) in/ali znaki in simptomi kongestivnega srčnega popuščanja, npr. z dispnejo, pljučnim edemom, hipostatskimi edemi, kardiomegalijo, hepatomegalijo, oligurijo, ascitesom, plevralnim izlivom in galopnim ritmom. Poročali so tudi o subakutnih učinkih, npr. perikarditisu/miokarditisu. Smrtno nevarno kongestivno srčno popuščanje je najhujša oblika antraciklinske kardiomiopatije in predstavlja tisti toksični učinek zdravila, ki omejuje kumulativni odmerek.

Delovanje srca je treba oceniti pred zdravljenjem z doksorubicinom in ga je treba kontrolirati ves čas zdravljenja, da bi čim bolj zmanjšali tveganje hude okvare srca. Tveganje je mogoče zmanjšati z rednim spremljanjem LVEF med zdravljenjem in s takojšnjo prekinitvijo uporabe doksorubicina ob prvem znaku okvarjenega delovanja. Med ustreznimi kvantitativnimi metodami za ocenjevanje delovanja srca (oceno LVEF) sta multipla prožena radionuklidna angiografija (MUGA) in ehokardiografija (ultrazvok). Priporočljiva je izhodiščna ocena srca z EKG ter MUGA ali ehokardiografijo, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja za izrazitejšo kardiotsičnost. Ocenjevanje LVEF z MUGA ali ehokardiografijo je treba ponavljati, zlasti pri večjih kumulativnih odmerkih antraciklinov. Postopek ugotavljanja mora biti enak ves čas spremljanja.

Verjetnost za pojav kongestivnega srčnega popuščanja, ki jo pri kumulativnem odmerku 300 mg/m² ocenjujejo na okoli 1 do 2 %, se polagoma povečuje do celotnega kumulativnega odmerka od 450 do 550 mg/m². Potem se tveganje kongestivnega srčnega popuščanja strmo poveča, zato je priporočljivo, da največji kumulativni odmerek ne preseže 550 mg/m². Če ima bolnik druge potencialne dejavnike tveganja za pojav kardiotsičnih učinkov (kardiovaskularno bolezen v anamnezi, predhodno zdravljenje z drugimi antraciklini ali antracendioni, predhodno ali sočasno obsevanje predela mediastinuma/perikarda ali sočasno zdravljenje z zdravili, ki lahko zmanjšajo krčljivost srca, npr. s ciklofosfamidom ali 5-fluorouracilom), se lahko kardiotsičnost doksorubicinijevega klorida pojavi pri manjših kumulativnih odmerkih in delovanje srca je treba natančno kontrolirati.

Pri otrocih in mladostnikih obstaja povečano tveganje za razvoj zakasnjene kardiotsičnosti po odmerku doksorubicina. Pri bolnicah je lahko tveganje večje kot pri bolnikih. Za spremljanje tega učinka se priporoča izvajanje rednih naknadnih ocen delovanja srca.

Toksičnost doksorubicina in drugih antraciklinov ali antracendionov je verjetno aditivna.

Delovanje jeter

Glavna pot odstranjevanja doksorubicina je hepatobiliarni sistem. Pred zdravljenjem z doksorubicinom in med njim je treba kontrolirati skupni bilirubin v serumu. Bolniki z zvišanim bilirubinom imajo lahko počasnejši očistek zdravila in skupna toksičnost se lahko poveča. Za te bolnike so priporočljivi manjši odmerki (glejte poglavje 4.2). Bolniki s hudo okvaro jeter ne smejo dobiti doksorubicina (glejte poglavje 4.3).

Hematotoksičnost

Doksorubicin lahko povzroči mielosupresijo (glejte poglavje 4.8). Hematološko stanje je treba oceniti pred vsakim ciklusom zdravljenja z doksorubicinom in med njim; ocena mora vključevati diferencialno belo krvno sliko. Od odmerka odvisna, reverzibilna levkopenija in/ali granulocitopenija (nevtropenija) je prevladujoča manifestacija hematotoksičnosti doksorubicina in je najpogostejši akutni toksični učinek tega

zdravila, ki omejuje odmerek. Levkopenija in nevtropenija po navadi dosežeta najnižjo točko od 10 do 14 dni po uporabi zdravila; bela krvna slika in število nevtrofilcev se večinoma normalizirata do 21. dne. Če se krvne vrednosti ne normalizirajo, pride v poštev zmanjšanje odmerka ali podaljšanje presledka med odmerki. Pojavita se lahko tudi trombocitopenija in anemija. Med kliničnimi posledicami hude mielosupresije so zvišana telesna temperatura, okužbe, sepsa/septikemija, septični šok, krvavitev, tkivna hipoksija ali smrt.

Sekundarna levkemija

Pri bolnikih, zdravljenih z antraciklini (vključno z doksorubicinom), je bila opisana sekundarna levkemija s predlevkemično fazo ali brez nje. Sekundarna levkemija je pogostejša, če so takšna zdravila uporabljena skupaj z drugimi antineoplastiki, ki poškodujejo DNA, ali če so uporabljena pri bolnikih, ki so bili pred tem intenzivno zdravljeni s citotoksičnimi zdravili, oz. po povečanju odmerka antraciklinov. Ta levkemija ima lahko obdobje latence od 1 do 3 let.

Intravezikalna uporaba

Intravezikalna uporaba doksorubicina lahko povzroči simptome kemičnega cistitisa (tj. disurijo, pogosto uriniranje, nikturijo, strangurijo, hematurijo, nekrozo stene sečnega mehurja).

Posebna pozornost je potrebna v primeru težav s katetrom (tj. zapora uretre zaradi vraščanja intravezikalnega tumorja).

Intravezikalna uporaba je kontraindicirana v primeru tumorjev, ki so prodrli v steno sečnega mehurja (več kot T1).

Zdravila se ne sme poskušati uporabiti pri bolnikih z invazivnimi tumorji, ki so prodrli v steno sečnega mehurja, okužbami sečil in vnetimi stanji v sečnem mehurju.

Nadzor sečne kisline v serumu

Med zdravljenjem se lahko raven sečne kisline v serumu zviša. V primeru hiperurikemije je treba uvesti zdravljenje proti hiperurikemiji.

Gastrointestinalni učinki

Priporoča se antimetična profilaksa.

Opomba: doksorubicina ne uporabljajte ob vnetjih, razjedah in driski.

Ekstravazacija

Paravenozno napačno injiciranje povzroči lokalno nekrozo in tromboflebitis. Za paravenozno dajanje je značilen pekoč občutek na predelu, kjer je vstavljena infundirna igla. Če pride do ekstravazacije, je treba infundiranje ali injiciranje takoj ustaviti; iglo pustite še kratek čas vstavljeno, nato pa jo po kratki aspiraciji odstranite. V primeru ekstravazacije začnite z intravenskim infundiranjem deksrazoksana najkasneje 6 ur po ekstravazaciji (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za deksrazoksana za odmerjanje in nadaljnje informacije). V primeru, da je deksrazoksana kontraindiciran, se priporoča uporaba 99 % dimetilsulfoksida (DMSO), lokalno na predel dvakratne velikosti površine prizadetega predela (4 kapljice na 10 cm² kožne površine) in ponavljanje tega postopka trikrat dnevno v obdobju, ki ni krajše od 14 dni. Po potrebi premislite o odstranitvi debrisa. Zaradi antagonističnih mehanizmov morate predel po uporabi DMSO ohladiti (vazokonstrikcija proti vazodilataciji), npr. za ublažitev bolečine. Ne uporabljajte DMSO pri bolnikih, ki prejemajo deksrazoksana za zdravljenje z antraciklini povzročene ekstravazacije. Druge ukrepe literatura obravnava različno, zato nimajo znane vrednosti.

Radioterapija

Poročali so tudi o toksičnosti zaradi obsevanja (miokard, sluznica, koža in jetra). Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so bili predhodno obsevani, so sedaj obsevani ali se pri njih načrtuje obsevanje. Pri takšnih bolnikih v primeru uporabe doksorubicinijevega klorida obstaja posebno tveganje lokalnih reakcij na predelu obsevanja (spominska reakcija oz. "recall"). S tem v zvezi so poročali o hudi hepatotoksičnosti (okvara jeter), včasih s smrtnim izidom. Predhodno obsevanje mediastinuma poveča kardiotoksičnost

doksorubicinijevega klorida. Še zlasti v tem primeru ni dovoljeno preseči kumulativnega odmerka 400 mg/m².

Plodnost

Doksorubicin ima lahko neželeni učinek na plodnost pri moških in ženkah (glejte poglavje 4.6). Moški bolniki, ki želijo spočeti otroka naj poiščejo nasvet o ohranjanju sperme pred začetkom zdravljenja zaradi možnosti ireverzibilne neplodnosti zaradi zdravljenja z doksorubicinom.

Kontracepcija

Doksorubicin je mutagen in teratogen. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se nosečnosti izogibajo medtem ko se same ali njihov moški partner zdravi z doksorubicinom in še 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja z doksorubicinom.. Če ženska prejema doksorubicin med nosečnostjo ali če med svojim zdravljenjem oz. zdravljenjem partnerja zanosi, ji je treba omogočiti genetski posvet (glejte poglavje 4.6).

Zdravila proti raku

Doksorubicin lahko poveča toksičnost drugih zdraviljenj proti raku. Opisani so primeri poslabšanja hemoragičnega cistitisa, povzročene s ciklofosamidom, in večje hepatotoksičnosti 6-merkaptopurina. Tako kot med uporabo drugih citotoksičnih zdravil so tudi med uporabo doksorubicina poročali o tromboflebitisu in trombemboličnih pojavih, vključno s pljučno embolijo (v nekaterih primerih s smrtnim izidom) (glejte poglavje 4.8).

Cepiva

Tega zdravila na splošno ni priporočljivo uporabljati skupaj z živimi, oslavljenimi cepivi. Bolniki se morajo izogniti stiku z osebami, ki so bile pred kratkim cepljene proti poliomielitisu. Uporaba živih ali oslavljenih cepiv pri bolnikih z oslavljenim imunskim sistemom zaradi kemoterapevtikov, vključno z doksorubicinom, lahko povzroči resne ali smrtne okužbe. Uporaba mrtvih ali inaktiviranih cepiv je mogoča, vendar je lahko odziv na takšna zdravila zmanjšan.

Sindrom razpada tumorja

Zaradi obsežne presnove purina, ki spremlja z zdravili povzročeno hitro lizo neoplastičnih celic (sindrom tumorske lize), lahko doksorubicin povzroči hiperurikemijo (glejte poglavje 4.8). Po začetnem zdravljenju je treba ovrednotiti ravni sečne kisline, kalija, kalcijevega fosfata in kreatinina v krvi. Možne zaplete sindroma tumorske lize je mogoče omejiti na najmanjšo mero s hidracijo, alkalizacijo urina in profilakso z alopurinolom za preprečitev hiperurikemije.

Ekstravazacija

Zbadajoč ali pekoč občutek na mestu uporabe lahko pomeni majhno ekstravazacijo. Če obstaja sum na ekstravazacijo ali če do nje pride, je treba injiciranje prekiniti in ga ponoviti na drugi žili. 24-urno hlajenje predela lahko zmanjša nelagodje. Bolnika je treba natančno kontrolirati več tednov. Potrebno je lahko kirurško ukrepanje.

Drugo

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvične funkcije bo morda potrebno znižanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Sistemeski očistek doksorubicina je zmanjšan pri bolnikih s prekomerno telesno težo (npr. > 130 % idealne telesne teže) (glejte poglavje 4.2).

Doksorubicinijev klorid lahko povzroči rdeče obarvan urin. Bolnikom je treba povedati, da to ne predstavlja tveganja za zdravje.

Ob razvoju depresije kostnega mozga ali pri razjedah v ustih odmerka ni dovoljeno ponoviti. Pred slednjimi se lahko pojavijo zgodnji simptomi v obliki pekočega občutka, zato se ponovitev v prisotnosti teh simptomov odsvetuje.

Zdravilo Xorucin vsebuje metilparahidroksibenzoat, ki lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele) in v izjemnih primerih bronhospazem.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kardiotoksičnost doksorubicina poveča predhodna ali sočasna uporaba drugih antraciklinov, drugih potencialno kardiotoksičnih zdravil (npr. 5-fluorouracila, ciklofosfamida ali paklitaksela), ali zdravil, ki lahko vplivajo na srčno funkcijo (kot so kalcijevi antagonisti). Če je doksorubicin uporabljen hkrati z omenjenimi zdravili, je treba skrbno spremljati srčno funkcijo.

Uporabo trastuzumaba v kombinaciji z antraciklini (npr. doksorubicinom) spremlja veliko tveganje za kardiotoksičnost. Trenutno se trastuzumaba in antraciklinov ne sme uporabljati v kombinaciji, razen v dobro kontroliranih kliničnih študijah, kjer poteka kontrola srčne funkcije. Če so antraciklini uporabljeni po koncu zdravljenja s trastuzumabom, se lahko poveča tveganje za kardiotoksičnost. Razpolovni čas trastuzumaba je približno 28-38 dni, v obtoku pa se lahko ohrani do 27 tednov. Če je mogoče, bi moral biti med koncem zdravljenja s trastuzumabom in začetkom zdravljenja z antraciklini dovolj dolg presledek (do 27 tednov). Skrbno nadziranje srčne funkcije je obvezno.

Drugi hepatotoksični načini zdravljenja (npr. uporaba 6-merkaptopurina) lahko povečajo hepatotoksičnost doksorubicina.

Doksorubicin se presnovi preko citokromoma P450 (CYP450) in je substrat Pgp-transporterja. Sočasna uporaba zaviralcev CYP450 in/ali Pgp lahko poveča koncentracijo doksorubicina v plazmi in tako poveča njegovo toksičnost. Nasprotno lahko sočasna uporaba induktorjev CYP450, npr. rifampicina in barbituratov, zmanjša koncentracijo doksorubicina v plazmi in zmanjša njegovo učinkovitost.

Ciklosporin, zaviralec CYP3A4 in Pgp, zveča AUC doksorubicina za 55 % in doksorubicinola za 350 %. Takšna kombinacija lahko zahteva prilagoditev odmerka. Tudi za cimetidin je ugotovljeno, da zmanjša plazemski očistek doksorubicina in poveča njegovo AUC.

Če je paklitaksel uporabljen v kratkem času pred doksorubicinom, lahko zmanjša očistek doksorubicina in poveča njegovo koncentracijo v plazmi. Nekateri podatki kažejo, da je to medsebojno delovanje manj izrazito, če je doksorubicin uporabljen pred paklitakselom.

Barbiturati lahko pospešijo plazemski očistek doksorubicina, sočasna uporaba fenitoina pa lahko zmanjša koncentracijo fenitoina v plazmi.

Po sočasni uporabi doksorubicina in ritonavirja so poročali o večji koncentraciji doksorubicina v serumu.

Toksični učinki zdravljenja z doksorubicinom se v kombinaciji z drugimi citostatiki (npr. s citarabinom, cisplatinom in ciklofosfamidom) lahko povečajo. Lahko se pojavijo nekroze debelega črevesa z močno krvavitvijo in hudimi okužbami v povezavi s kombiniranimi zdravljenji s citarabinom.

Klozapin lahko poveča tveganje in izrazitost hematološke toksičnosti doksorubicina.

Med zdravljenjem z doksorubicinom se lahko pojavi izrazita nefrotoksičnost amfotericina B.

Doksorubicin se hitro presnovi in izloči pretežno skozi biliarni sistem, zato lahko sočasna uporaba hepatotoksičnih kemoterapevtikov (npr. merkaptopurina, metotreksata, streptozocina) poveča toksičnost doksorubicina zaradi zmanjšane jetrnega očistka zdravila. Če je sočasno zdravljenje s hepatotoksičnimi zdravili nujno, je treba odmerjanje doksorubicina prilagoditi.

Doksorubicin je močna radiosenzibilizacijska snov ("radiosenzibilizator") in lahko izzove povratne reakcije, ki so lahko smrtno nevarne. Vsako predhodno, sočasno ali poznejše zdravljenje z obsevanjem lahko poveča kardiotoksičnost ali hepatotoksičnost doksorubicina. To velja tudi za sočasno zdravljenje s kardiotoksičnimi ali hepatotoksičnimi zdravili.

Doksorubicin lahko povzroči poslabšanje hemoragičnega cistitisa, nastalega zaradi predhodnega zdravljenja s ciklofosfamidom.

Zdravljenje z doksorubicinom lahko povzroči zvišanje sečne kisline v serumu, zato je lahko potrebna prilagoditev odmerka zdravil, ki znižujejo sečno kislino.

Doksorubicin lahko zmanjša biološko uporabnost digoksina.

Med zdravljenjem z doksorubicinom bolnikov ni dovoljeno cepiti z aktivnimi cepivi, preprečiti pa je treba tudi stik z osebami, ki so bile pred kratkim cepljene proti otroški paralizi.

V klinični študiji so zabeležili zvišanje AUC doksorubicina za 21 %, če je bil dan skupaj s sorafenibom 400 mg dvakrat na dan. Klinični pomen te ugotovitve ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Doksorubicin je mutagen in teratogen.

Kontracepcija

Če se doksorubicin uporablja med nosečnostjo, ima lahko genotoksične učinke in lahko povzroči resne prirojene napake. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj se nosečnosti izogibajo medtem, ko se same ali njihov moški partner zdravi z doksorubicinom in še 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja z doksorubicinom. Če ženska prejema doksorubicin med nosečnostjo ali če med zdravljenjem zanosi, ji je treba omogočiti genetski posvet (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Do sedaj so na voljo le omejeni podatki o uporabi doksorubicina med nosečnostjo. V študijah na živalih je doksorubicin pokazal embrio-, fetotogeni učinek. Zaradi farmakoloških učinkov in rezultatov študij na živalih se doksorubicin ne sme uporabljati med nosečnostjo, posebej v 1. trimestru. Na splošno je citostatike med nosečnostjo dovoljeno uporabljati le ob strogih indikacijah in pretehtati koristi zdravila za mater v primerjavi z možnimi nevarnostmi za plod.

Dojenje

Uporaba doksorubicina je med dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), kerse doksorubicin pri človeku izloča v materino mleko. Med zdravljenjem z doksorubicinom je treba dojenje prekiniti.

Plodnost

Pri ženskah lahko doksorubicin povzroči amenorejo in neplodnost. Čeprav se lahko po zaključku zdravljenja vzpostavi ovulacija in menstruacija, se lahko pojavi prezgodnja menopavza.

Doksorubicin je mutagen in lahko inducira kromosomske poškodbe človeških spermatozoidov. Oligospermija ali azospermija sta lahko trajni. V študijah na živalih je doksorubicin deloval toksično na moške spolne organe s testikularno atrofijo, difuzno degeneracijo seminiferih tubulov in hipospermijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zaradi pogostega pojavljanja navzee in bruhanja je treba bolnikom odsvetovati vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Zdravljenje z doksorubicinom pogosto povzroči neželene učinke. Nekateri od teh učinkov so tako resni, da zahtevajo natančno kontroliranje bolnika. Na pogostnost in vrsto neželenih učinkov vplivata hitrost dajanja in odmerek. Supresija kostnega mozga je akuten, a večinoma prehodni neželeni učinek, ki omejuje odmerek. Med kliničnimi posledicami toksičnosti doksorubicina za kostni mozeg in njegove hematotoksičnosti so lahko povišana telesna temperatura, okužbe, sepsa/septikemija, septični šok, krvavitev, tkivna hipoksija ali smrt. Navzea in bruhanje ter alopecija se pojavijo pri skoraj vseh bolnikih.

V povezavi z zdravljenjem z doksorubicinom so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom:

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 ($< 1/10.000$)

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

	Pogosti	Občasni	Redki	Ni znano
Infekcijske in parazitske bolezni	sepsa, septikemija			
Benigne in maligne novotvorbe			sekundarna akutna mieloična levkemija med uporabo v kombinaciji z drugimi antineoplastičnimi zdravili, ki poškodujejo DNA (glejte poglavje 4,4), sindrom tumorske lize	akutna limfocitna levkemija in akutna mielogenska levkemija
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	supresija kostnega mozga, levkopenija in nevtropenija			trombocitopenija, anemija
Bolezni imunskega sistema			anafilaktične reakcije	
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	dehidracija		hiperurikemija (glejte poglavje 4.4)
Očesne bolezni			konjunktivitis	keratitis in solzenje

Srčne bolezni	kardiomiopatija (2 %, npr. zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata, dispneja)			aritmija, asimptomatsko zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata in kongestivno srčno popuščanje, kardiotoksičnost se lahko kaže v tahikardiji vključno s supraventrikularno tahikardijo in spremembami v EKG-ju (npr. sinusna tahikardija, tahiaritmija, ventrikularna tahikardija, bradikardija, atrio-ventrikularni blok in kračni blok). Priporoča se rutinsko spremljanje EKG-ja in previdnost je potrebna pri bolnikih z okvarjenim delovanjem srca.
Žilne bolezni		flebitis		tromboflebitis, trombembolija, vročinski oblivi, šok
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				bronhospazem, radiacijski pnevmonitis
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje, mukozitis/stomatitis, driska	gastrointestinalna krvavitev, bolečine v trebuhu, pojavijo se lahko razjede sluznice v ustih, žrelu, požiralniku in prebavilih; v kombinaciji s citarabinom so bile opisane razjede in nekroza kolona, zlasti slepega črevesa (cekuma) (glejte poglavje		ezofagitis, želodčne razjede, kolitis, hiperpigmentacija sluznice v ustih

		4.5)		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				hepatotoksičnost, prehodno zvišanje jetrnih encimov
Bolezni kože in podkožja	alopecija	srbenje, lokalna preobčutljivostna reakcija na obsevalnem polju (spominska reakcija)	urtikarija, izpuščaj, lokalne eritematozne reakcije vzdolž vene, uporabljene za injiciranje, hiperpigmentacija kože in nohtov, oniholiza	tkivna hipoksija, akralni eritem in palmarno-plantarna distezija, fotosenzitivnost
Bolezni sečil	lokalne reakcije (kemični cistitis) se lahko pojavijo pri intravezikalnem zdravljenju (tj. dizurija, pogosto uriniranje, nikturija, strangurija, hematurija, nekroza stene sečnega mehurja)			akutna odpoved ledvic
Motnje reprodukcije in dojk				amenoreja, oligospermija, azospermija (glejte poglavje 4.4)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			anafilaktične reakcije, drgetanje, povišana telesna temperatura, omotica	zbadajoč ali pekoč občutek na mestu dajanja zdravila (glejte poglavje 4.4) splošno slabo počutje/šibkost, astenija, mrzlica
Kirurški in drugi medicinski posegi				ekstravazacija lahko povzroči hudo flegmono, vezikacijo in lokalno nekrozo tkiva, ki lahko zahteva kirurško ukrepanje (vključno s presaditvami kože) (glejte poglavje 4.4)

Pomožna snov:

Metil-4-hidroksibenzoat (Ph. Eur.) lahko povzroči preobčutljivostne reakcije, vključno z zapoznelimi reakcijami in, redko, bronhospazem (skrčitev bronhov).

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

Pokazalo se je, da so posamični odmerki 250 mg in 500 mg doksorubicina smrtni.

Akutno preveliko odmerjanje doksorubicinijevega klorida lahko povzroči mielosupresijo (zlasti levkopenijo in trombocitopenijo), na splošno od 10 do 15 dni po prevelikem odmerjanju in akutne srčne spremembe, ki se lahko pojavijo v 24 urah. Zdravljenje vključuje intravenske antibiotike, transfuzijo granulocitov in trombocitov ter zdravljenje in nega povratnih učinkov na srce. Razmisliti je treba o premestitvi bolnika v sterilno sobo in uporabo hemopoetskega rastnega faktorja.

Akutno preveliko odmerjanje doksorubicina povzroči tudi gastrointestinalne toksične učinke (večinoma mukozitis). Ti se običajno pojavijo hitro po dajanju zdravila, večina bolnikov pa si opomore v treh tednih.

Kronično preveliko odmerjanje s kumulativnim odmerkom več kot 550 mg/m² poveča tveganje za kardiomiopatijo in lahko povzroči srčno odpoved.

Zapoznena srčna odpoved se lahko pojavi do šest mesecev po prevelikem odmerjanju. Bolnike je treba skrbno opazovati in v primeru znakov srčne odpovedi zdraviti po konvencionalnih smernicah.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antraciklinski antibiotiki in sorodne učinkovine)

Oznaka ATC: L01DB01

Doksorubicin je antraciklinski antibiotik. Mehanizem njegovega delovanja ni povsem pojasnjen. Domnevno doksorubicinijev klorid deluje antineoplastično prek citotoksičnih mehanizmov delovanja, zlasti interkalacije v DNA, zavrtjem encima topoizomeraze II in nastajanjem reaktivnih vrst kisika. Vse to ima škodljiv vpliv na sintezo DNA: interkalacija molekule doksorubicina zavre obe polimerazi RNA in DNA, ker zmoti prepoznavanje baz in specifičnost zaporedja. Zavrtje topoizomeraze II povzroči prelome enojne in dvojne vijačnice DNA. Razklenitev DNA je tudi posledica kemične reakcije z visokoreaktivnimi vrstami kisika, npr. hidroksilnim radikalom OH. Posledica so mutageneza in kromosomske aberacije.

Kot kaže, je specifičnost toksičnega delovanja doksorubicina povezana predvsem s proliferacijsko dejavnostjo normalnega tkiva. Zato so glavna normalna tkiva, ki so prizadeta, kostni mozeg, prebavila in spolne žleze.

Pomemben vzrok za neuspeh zdravljenja z doksorubicinom in drugimi antraciklini je razvoj odpornosti. Pri premagovanju odpornosti celic na doksorubicin se uporabljajo antagonisti kalcija, kot je verapamil, saj je glavni cilj celična membrana. Verapamil zavre transport skozi počasne kalcijeve kanalčke in lahko poveča celični prevzem doksorubicina. Kombinacijo doksorubicina in verapamila spremljajo hudi kardiotoksični učinki.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Po intravenskem injiciranju se doksorubicin hitro odstrani iz krvi in se široko porazdeli po tkivih, vključno s pljuči, jetri, srcem, vranico, bezgavkami, kostnim mozgom in ledvicami. Volumen porazdelitve je približno 25 litrov. Stopnja vezave na beljakovine je od 60 do 70 %.

Doksorubicin ne prehaja skozi krvnomožgansko pregrado, čeprav lahko doseže večje ravni v likvorju v primeru metastaz na možganih ali levkemične diseminacije v možganih. Doksorubicin se hitro porazdeli v ascites, kjer doseže večje koncentracije kot v plazmi. Doksorubicin se izloča v materino mleko.

Izločanje

Odstranjevanje doksorubicina iz krvi poteka v treh fazah s povprečnimi razpolovnimi časi 12 minut (porazdelitev), 3,3 ure in približno 30 ur. Doksorubicin se hitro presnovi v jetrih. Glavni presnovek je farmakološko aktivni doksorubicinol. Drugi presnovki so deoksirubicinov aglikon, glukuronidni in sulfatni konjugat. Približno 40 do 50 % odmerka se izloči v žolču v 7 dneh; od tega se približno polovica izloči kot nespremenjeno zdravilo in ostanek kot presnovki. Samo od 5 do 15 % uporabljenega odmerka se izloči v urinu.

Posebne skupine bolnikov

Ker poteka odstranjevanje doksorubicina predvsem prek jeter, okvara delovanja jeter upočasni njegovo izločanje in tako podaljša zadrževanje in kopičenje v plazmi in tkivih. Na splošno je priporočljivo zmanjšanje odmerka.

Čeprav je izločanje skozi ledvice manj pomembna pot izločanja doksorubicina, lahko huda okvara ledvic poslabša skupno izločanje in zahteva zmanjšanje odmerka.

V študiji bolnikov s prekomerno telesno maso (> 130 % idealne telesne mase) je bil očistek doksorubicina manjši, njegov razpolovni čas pa daljši kot pri kontrolni skupini z normalno telesno maso. Morda bo treba pri bolnikih s prekomerno telesno maso prilagoditi odmere.

Pri bolnikih z rakom se doksorubicin reducira do adriamicinola, tj. aktivne citotoksične učinkovine. Zdi se, da redukcijo katalizirajo citoplazemske aldo/keto-reduktaze, odvisne od NADPH, ki jih najdemo v vseh tkivih in imajo pomembno vlogo pri določanju celotne farmakokinetike doksorubicina.

Mikrosomske glikozidaze, ki so prisotne v večini tkiv, razcepijo doksorubicin in adriamicinol na neaktivne aglikone. Pri aglikonih nato poteče 0-demetilacija, čemur sledi konjugacija s sulfatnimi ali glukuronidnimi estri ter izločanje v žolč.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije na živalih iz literature kažejo, da doksorubicin vpliva na plodnost, je embrio- in fetotoksičen ter teratogen. Drugi podatki kažejo, da je doksorubicin mutagen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

metilparahidroksibenzoat
laktoza monohidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo ne sme priti v stik z nobeno raztopino, ki ima alkalen pH, ker to povzroči hidrolizo zdravila. Doksorubicina se ne sme mešati s heparinom in 5-fluorouracilom, ker lahko nastane precipitat. Doksorubicina ni priporočljivo mešati z drugimi zdravili, dokler ni na voljo specifičnih podatkov o kompatibilnosti.

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 4 leta

Po pripravi: Kemična in fizikalna stabilnost po rekonstituciji sta dokazani za 24 ur pri temperaturi 25 °C in za 48 ur pri temperaturi od 2 do 8°C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8°C, razen če je rekonstitucija opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pred prvo uporabo: Za shranjevanje ni posebnih pogojev.

Med uporabo: Glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvna prozorna viala iz stekla tipa I z nominalno polnilno kapaciteto 8 ml ali 10 ml; viala ima zamašek iz bromobutilne gume s silikatnim polnilom (tip I) in aluminijsko zaporko s polipropilensko ploščico.

Viala bo pakirana v zaščitnem plastičnem omotu.

Velikost pakiranja:

1 viala z 10 mg doksorubicinijevega klorida

Brezbarvna prozorna viala iz stekla tipa I z nominalno polnilno kapaciteto 30 ml ali 50 ml, viala ima zamašek iz bromobutilne gume s silikatnim polnilom (tip I) in aluminijsko zaporko s polipropilensko ploščico.

Viala bo pakirana v zaščitnem plastičnem omotu.

Velikost pakiranja:

1 viala s 50 mg doksorubicinijevega klorida.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Doksorubicin je močno citotoksično zdravilo; predpisati, pripravljati in dajati ga smejo samo strokovnjaki, usposobljeni za varno uporabo zdravila. Pri ravnanju z doksorubicinom, njegovi pripravi in odlaganju je treba upoštevati naslednje smernice.

Priprava

1. Rekonstitucijo praška in prenos v brizge ali infuzijske vrečke je treba opraviti v namenskih prostorih, po možnosti v enoti z laminarnim pretokom zraka.
2. Osebje mora biti ustrezno zaščiteno s primernimi oblačili, rokavicami, maskami in zaščito za oči.
3. Noseče ženske ne smejo imeti opravka s citotoksičnimi zdravili.

Priprava injekcije

Vsebino vial je treba rekonstituirati z vodo za injekcije ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida, tako da ima raztopina koncentracijo 2 mg/ml.

Uporaba:

Intravensko dajanje doksorubicinijevega klorida mora potekati zelo pazljivo. Zdravilo je priporočljivo dati po sistemu s prosto intravensko tekočo 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida ali infuzijo 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze, ki ne sme trajati manj kot 3 do 5 minut. Takšen način zmanjša tveganje tromboze in perivenske ekstravazacije, ki povzroči hudo flegmono, vezikacijo in nekrozo tkiva; poleg tega takšen način omogoča izpiranje vene po dajanju zdravila. Hitrost dajanja je odvisna od velikosti vene in od odmerka. Injiciranje z neposrednim potiskom ni priporočljivo, ker obstaja tveganje ekstravazacije. Ta se lahko pojavi celo v primeru, da po aspiraciji z iglo ustrezno priteče kri.

Kontaminacija

1. Če pride zdravilo v stik s kožo ali očmi, je treba prizadeti predel sprati z veliko količino vode ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injekcije. Za ublažitev prehodnega zbadanja na prizadetem predelu kože je mogoče uporabiti nevtralno kremo. Če so prizadete oči, je treba poiskati zdravniški nasvet.
2. V primeru razlitja je treba uporabiti 1 % raztopino natrijevega hipoklorita s tkanino/gobo, shranjeno v namenskem prostoru. Dvakrat splaknite z vodo. Vse uporabljene tkanine dajte v plastično vrečko in zapečatite za sežig.

Odlaganje

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandija

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

H/10/01681/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 28. 07. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 23.11.2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24.02.2018